



SKRIPSI

SINTESIS DAN UJI TOKSISITAS KOMPLEKS KOBALT(II) DENGAN LIGAN 2-METIL-4,5- DIFENIL-1*H*-IMIDAZOL

CINDY MERRIANA PENTAWATI
NRP. 1412 100 093

Dosen Pembimbing
Dr. Fahimah Martak, M.Si

JURUSAN KIMIA
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya
2016



FINAL PROJECT

**SYNTHESIS AND TOXICITY TEST OF COBALT(II)
COMPLEX WITH 2-METHYL-4,5-DIPHENYL-1H-
IMIDAZOLE LIGAND**

CINDY MERRIANA PENTAWATI
NRP. 1412 100 093

Supervisor
Dr. Fahimah Martak, M.Si

CHEMISTRY DEPARTMENT
Faculty of Mathematics and Natural Sciences
Sepuluh Nopember Institute of Technology
Surabaya
2016

**SINTESIS DAN UJI TOKSISITAS KOMPLEKS
KOBALT(II) DENGAN LIGAN 2-METIL-4,5-
DIFENIL-1*H*-IMIDAZOL**

SKRIPSI

Disusun sebagai Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana pada
Program Studi S-1 Jurusan Kimia
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya

Oleh :

**Cindy Merriana Pentawati
NRP. 1412 100 093**

Surabaya, 14 Juli 2016

**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2016**

LEMBAR PENGESAHAN

**SINTESIS DAN UJI TOKSISITAS KOMPLEKS
KOBALT(II) DENGAN LIGAN 2-METIL-4,5-
DIFENIL-1*H*-IMIDAZOL**

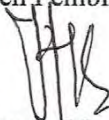
SKRIPSI

Oleh :

Cindy Merriana Pentawati
NRP. 1412 100 093

Surabaya, 14 Juli 2016

Menyetujui,
Dosen Pembimbing



Dr. Fahimah Martak, M.Si.
NIP. 19660703 199102 2 001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Kimia



Prof. Dr. Didik Prasetyoko, M.Sc.
NIP. 19710616 199703 1 002

SINTESIS DAN UJI TOKSISITAS KOMPLEKS KOBAL(II) DENGAN LIGAN 2-METIL-4,5-DIFENIL-1H-IMIDAZOL

Nama : Cindy Merriana Pentawati
NRP : 1412100093
Jurusan : Kimia
Pembimbing : Dr. Fahimah Martak, M.Si.

Abstrak

Ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol telah berhasil disintesis. Ligan tersebut dikarakterisasi dengan menggunakan ^1H NMR, ^{13}C NMR dan FTIR. Ligan yang diperoleh dikomplekskan dengan ion logam kobalt(II). Kompleks yang didapatkan berupa padatan polikristalin berwarna hijau kehitaman dengan formula $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ (L =2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol). Rumus molekul kompleks didukung oleh hasil analisis kadar unsur CHN dan ion logam dalam senyawa kompleks. Hasil analisis menunjukkan kadar unsur (%) C, H, N dan Co yang diperoleh secara berturut-turut adalah 55,17(55,13); 5,68(5,63); 8,07(8,04) dan 8,53(8,45). Karakterisasi FTIR menunjukkan adanya spektrum vibrasi Co-N pada $449,43\text{ cm}^{-1}$ dan Co-Cl pada $422,42\text{ cm}^{-1}$. Rumus molekul diperkuat dengan hasil analisis termogravimetri yang menunjukkan adanya air kristal dalam kompleks yang terbentuk. Nilai LC_{50} dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* dari ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol sebesar 208,80 ppm, sedangkan pada kompleks $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ sebesar 168,24 ppm. Nilai LC_{50} dari kedua senyawa tersebut kurang dari 1000 ppm sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa tergolong senyawa aktif toksik pada larva udang *Aretmia salina*.

Kata Kunci : ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol, senyawa kompleks, kobalt(II), sintesis, uji toksisitas

SYNTHESIS AND TOXICITY TEST OF COBALT(II) COMPLEX WITH 2-METHYL-4,5- DIPHENYL-1H-IMIDAZOLE

Name : Cindy Merriana Pentawati
NRP : 1412100093
Department : Chemistry
Advisor Lecturer : Dr. Fahimah Martak, M.Si.

Abstract

Ligand 2-methyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole have been successfully synthesized. The Ligand is characterized by using ^1H NMR, ^{13}C NMR and FTIR. Ligand was complexed with metal ion cobalt(II). The complex obtained in the form of blackish green polycrystalline solid with formula $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ (L=2-methyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole). Molecular formula of complex is supported by the result of CHN elemental and metal ions analysis content in complex compounds. The result of the analysis showed content of element (%) C, H, N and metal ion Co(II) were obtained 55,17(55,13); 5,68(5,63); 8,07(8,04) and 8,53(8,45), respectively. FTIR characterization of vibrational spectrum showed existence of Co-N at 449.43 cm^{-1} and Co-Cl at 422.42 cm^{-1} . The molecular formula is reinforced by the results of thermogravimetric analysis which indicate the presence of lattice water in complex form. The LC_{50} value with Brine Shrimp Lethality Test of ligand 2-methyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole and complex $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ amounted to 208,80 ppm and 168.24 ppm, respectively. The LC_{50} value of both these compounds less than 1000 ppm so it can be concluded that both compounds are classified as toxic active compounds in shrimp larva *Aretmia salina*.

Keywords : *ligand 2-methyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole, complex compounds, Co(II), toxicity test.*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
 BAB I PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 5
2.1 Senyawa Kompleks	5
2.2 Imidazol (1) dan Turunannya	5
2.3 Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	7
2.4 Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan Turunan Imidazol	8
2.5 Karakterisasi Senyawa	9
2.5.1 Spektrometri Infamerah	9
2.5.2 Spektrometri Resonansi Magnetik Inti	11
2.5.3 Spektrometri <i>Ultra Violet-Visible</i> (UV-Vis)	12
2.5.4 Analisis Unsur C, H dan N	13
2.5.5 Spektrometri Serapan Atom	14
2.5.6 Analisis Termogravimetri	15
2.6 Uji Toksisitas (<i>Brine Shrimp Lethality Test</i>)	16
 BAB III METODOLOGI PENELITIAN	 19
3.1 Alat dan Bahan	19

3.1.1	Alat	19
3.1.2	Bahan	19
3.2	Prosedur Penelitian	19
3.2.1	Sintesis Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	19
3.2.2	Sintesis Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	20
3.2.3	Analisa dengan FTIR	21
3.2.4	Analisis dengan ¹ H NMR dan ¹³ C NMR	21
3.2.5	Analisis dengan Spektrometer UV-Vis	21
3.2.6	Analisis dengan CHN <i>Analyzer</i>	21
3.2.7	Analisis dengan Spektrometer Serapan Atom	21
3.2.8	Analisis Termogravimetri	22
3.2.9	Uji Toksisitas dengan metode BSLT	22
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	23
4.1	Sintesis Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	23
4.2	Sintesi Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	33
4.3	Analisis Komposisi Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol	35
4.3.1	Analisis Kadar Unsur C, H dan N	35
4.3.2	Analisis Kadar Ion Logam Kobalt(II)	37
4.3.3	Analisis Termogravimetri (TGA)	38
4.4	Prediksi Struktur Senyawa Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol	38
4.5	Uji Toksisitas dengan Metode <i>Brine Shrimp Lethality Test</i>	39
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	43
5.1	Kesimpulan	43
5.2	Saran	44
	DAFTAR PUSTAKA	45
	LAMPIRAN	51
	BIODATA PENULIS	67

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Aktivitas antikanker senyawa (4-6) terhadap sel HT-29 dan MCF-7	2
Tabel 2.1	Aktivitas antikanker senyawa (8) dan CA-4 terhadap beberapa sel kanker	6
Tabel 2.2	Data puncak serapan FTIR dari beberapa gugus fungsi	10
Tabel 2.3	Data puncak serapan FTIR <i>cimetidine</i> (CIM) dan senyawa kompleksnya	11
Tabel 2.4	Data ^1H dan ^{13}C NMR senyawa 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	12
Tabel 2.5	Data spektra UV-Vis CIM dan kompleks kobalt(II)	13
Tabel 2.6	Data analisis C, H dan N senyawa PSPAI dan kompleks kobalt(II)	14
Tabel 2.7	Data analisis kadar ion logam Co(II) pada kompleks kobalt(II) dengan ligan DIPO	15
Tabel 2.8	Data hasil uji toksisitas turunan 2-[4,5-dimetil-1fenilamino)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]thio]-1-(fenil)etanon	17
Tabel 4.1	Perbandingan teoritis dan eksperimen komposisi unsur C, H, dan N	37
Tabel 4.2	Perbandingan teoritis dan eksperimen komposisi ion logam Co(II)	37
Tabel 4.3	Hasil uji toksisitas metode BSLT ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	40
Tabel 4.4	Hasil uji toksisitas metode BSLT kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Sintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	8
Gambar 2.2	Spektra FTIR <i>cimetidine</i> (CIM) dan senyawa kompleksnya	10
Gambar 2.3	Spektra UV-Vis (a) CIM dan (b)[Co(CIM) ₂] _n SO ₄	13
Gambar 2.4	Spektrum TGA kompleks [Co(bbi) ₂ (NCS) ₂] _n	16
Gambar 4.1	Pemantauan reaksi sintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	24
Gambar 4.2	Hasil uji kemurnian ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10) dengan 3 eluen berbeda	25
Gambar 4.3	Hasil uji kemurnian ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10) KLT dua dimensi	25
Gambar 4.4	Penampakan fisik ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	25
Gambar 4.5	Spektrum ¹ H NMR (500 MHz) 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	27
Gambar 4.6	Spektrum ¹³ C NMR (125 MHz) ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	28
Gambar 4.7	Spektrum FTIR ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	30
Gambar 4.8	Mekanisme reaksi sintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	31
Gambar 4.9	Kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	33
Gambar 4.10	Spektrum UV-Vis larutan ion logam kobalt(II) dan kompleks hasil sintesis	34
Gambar 4.11	Spektrum FTIR Kompleks kobalt(II) dengan Ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	36
Gambar 4.12	Hasil analisis termogravimetri kompleks kobalt(II) dengan Ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	38
Gambar 4.13	Prediksi struktur kompleks [CoL ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].3,5H ₂ O	39

Gambar 4.14	Grafik hasil uji toksisitas metode BSLT ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	40
Gambar 4.15	Grafik hasil uji toksisitas metode BSLT kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (10)	41

DAFTAR LAMPIRAN

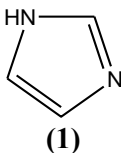
Lampiran A	Sintesis Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	51
Lampiran B	Sintesis Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	53
Lampiran C	Perhitungan Teoritik Kadar Unsur dalam Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	55
Lampiran D	Perhitungan Teoritik Kadar Ion Logam dalam Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	56
Lampiran E	Analisis Uji Toksisitas Kompleks dengan Metode <i>Brine Shrimp Lethality Test</i>	59
Lampiran F	Spektrum FTIR	61
Lampiran G	Spektra ¹ H NMR dan ¹³ C NMR Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	63
Lampiran H	Analisis Unsur CHN dalam Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	65
Lampiran I	Analisis TGA Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1 <i>H</i> -Imidazol (10)	66

BAB I

PENDAHULUAN

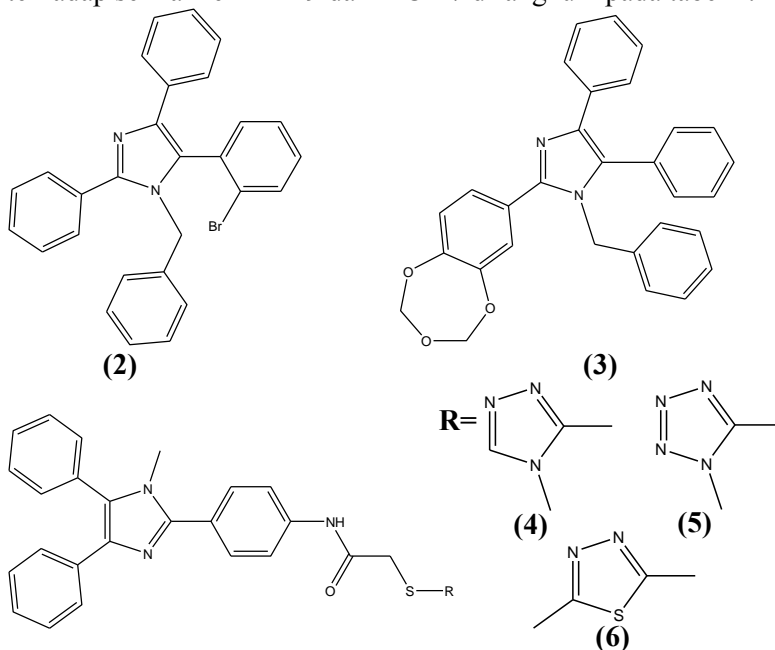
1.1 Latar Belakang

Beberapa tahun terakhir, senyawa imidazol beserta turunannya menarik minat yang cukup besar dalam bidang kimia dan farmasi (Yang dkk, 2012). Imidazol (**1**) merupakan senyawa heterosiklik yang merupakan bagian dari sejumlah besar biomolekul seperti asam amino esensial histidin, biotin dan alkaloid imidazol. Imidazol dikenal sebagai senyawa yang memiliki bioaktivitas sebagai kemoterapi baru dalam bidang kimia obat. Sifat terapeutik dari obat imidazol telah mendorong para ahli kimia medisinal untuk mensintesis dan menguji sejumlah besar molekul baru (Puratchikody dan doble, 2009). Saat ini, senyawa turunan imidazol digunakan dalam studi farmakologi yang terkait dengan aktivitas analgesik, antiinflamasi, antibakteri, antelmintika, antituberkulosis, antikanker, antiparasit, antijamur, dan berbagai aktivitas biologis lainnya (Jain dkk, 2010).



Ucucu dkk (2001) melaporkan bahwa turunan 1-benzil-2-alkil-4,5-difenil-1*H*-imidazol menunjukkan aktivitas analgesik. Senyawa 1-benzil-2-(fenil-*o*-Bromo)-(4,5-difenil-1*H*-imidazol dan 1-benzil-2-(benzo[1,3,5]trioxepin-7-il)-4,5-difenil-1*H*-imidazo dengan aktivitas sebagai analgesik masing-masing sebesar 26,41% dan 19,76%. Aktivitas analgesik dari senyawa hasil sintesis lebih baik bila dibandingkan senyawa campuran morfin dan nalokson sebagai kontrol dengan aktivitas analgesik sebesar 12,40%. Penelitian lain menunjukkan bahwa senyawa turunan imidazol yaitu 2-alkil-*N*-[4-(1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]asetamida memiliki aktivitas antikanker

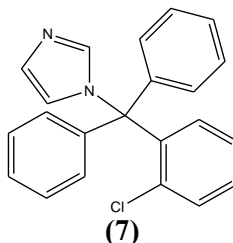
terhadap sel kanker HT-29 dan MCF-7. Senyawa dengan substituen turunan til-(benz)azol diantaranya seperti 4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil (**4**), 1-metil-1*H*-tetrazol-5-il-sulfanil (**5**) dan 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il-sulfanil (**6**) menunjukkan aktivitas antikanker pada lebih baik dibandingkan dengan substituen lainnya (Ozkay, 2010). Aktivitas antikanker turunan 2-alkil-*N*-[4-(1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]asetamida terhadap sel kanker HT-29 dan MCF-7 dirangkum pada tabel 1.1



Tabel 1.1 Aktivitas antikanker senyawa (**4-6**) terhadap sel HT-29 dan MCF-7 (Ozkay dkk, 2010)

Senyawa	IC ₅₀ (µg/mL)	
	HT-29	MCF-7
(4)	10,7	3,2
(5)	1,6	4,5
(6)	2,7	3,2

Senyawa kompleks dengan turunan imidazol memiliki aktivitas biologis sebagai antikanker lebih tinggi dibandingkan ligan. Kompleks dengan ligan turunan imidazol yaitu clotrimazol (**7**) memiliki aktivitas sebagai antikanker terhadap sel HeLa. Kompleks kobalt(II) dengan ligan clotrimazol (**7**) memiliki nilai IC_{50} terhadap sel HeLa sebesar $7,0 \mu\text{g/mL}$ sedangkan ligan clotrimazol memiliki nilai IC_{50} yang lebih tinggi yaitu sebesar $12,4 \mu\text{g/mL}$ (Lara dkk, 2012). Semakin rendah nilai IC_{50} maka semakin tinggi aktivitas biologisnya. Hasil uji menunjukkan bahwa modifikasi struktur dengan cara pengompleksan pada senyawa turunan imidazol meningkatkan aktivitas biologis terhadap sel HeLa.



Kompleks kobalt(II) memiliki aktivitas biologis lebih tinggi dibandingkan dengan ion logam transisi lainnya. Kompleks kobalt(II) dengan ligan clotrimazol (**7**) memiliki aktivitas antikanker terhadap sel HeLa lebih tinggi dibandingkan dengan kompleks seng(II) dan nikel(II). Kompleks kobalt(II) memiliki nilai IC_{50} sebesar $7,0 \mu\text{g/mL}$, sedangkan kompleks seng(II) dan nikel(II) memiliki nilai IC_{50} lebih tinggi yaitu sebesar $7,1 \mu\text{g/mL}$ dan $8,1 \mu\text{g/mL}$ (Lara dkk, 2012). Hasil uji menunjukkan bahwa ion logam kobalt memberikan aktivitas biologis lebih tinggi dibandingkan ion logam lainnya pada senyawa kompleks dengan turunan imidazol.

Berdasarkan latar belakang tersebut, modifikasi struktur senyawa turunan imidazol dengan ion logam Co(II) memiliki aktivitas biologis yang lebih baik. Senyawa 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol telah disintesis oleh Dutta (2010), namun uji toksisitas pada senyawa tersebut belum dilakukan. Oleh karena

itu, terdapat peluang untuk dilakukan sintesis senyawa kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**). Kompleks yang terbentuk diharapkan mampu meningkatkan aktivitas pada ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**).

1.2 Perumusan Masalah

Permasalahan yang dibahas pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana mensintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)
2. Bagaimana mensintesis kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)
3. Bagaimana formula senyawa kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)
4. Bagaimana nilai LC_{50} ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dan kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) terhadap anak udang *Artemia salina*

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mensintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)
2. Mensintesis kompleks kobalt(II) ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)
3. Mendapatkan formula senyawa kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)
4. Mendapatkan nilai LC_{50} ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dan kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) terhadap anak udang *Artemia salina*

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya pada bidang sintesis senyawa kompleks dan uji toksisitas dari kompleks yang dihasilkan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Senyawa Kompleks

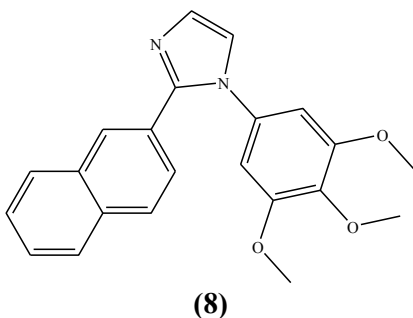
Senyawa kompleks merupakan senyawa yang dihasilkan dari pembentukan ikatan antara atom pusat yang berupa logam dengan satu atau lebih ligan. Ligan merupakan ion atau molekul independen. Contoh senyawa kompleks adalah $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$. Ion Co^{3+} dikelilingi oleh enam buah ligan NH_3 . Ikatan yang terbentuk antara logam dan ligan merupakan ikatan kovalen koordinasi, sehingga senyawa kompleks dapat disebut pula sebagai senyawa koordinasi. Senyawa kompleks merupakan kombinasi dari asam lewis dan basa lewis. Ion atau atom logam pusat disebut sebagai asam lewis karena berperan dalam menyediakan orbital kosong dan menerima pasangan elektron bebas dari ligan. Sebaliknya, ligan disebut basa lewis karena dapat memberikan pasangan elektron bebas untuk digunakan dalam membentuk ikatan dengan logam pusat (Atkins dkk, 2010).

2.2 Imidazol (1) dan Turunannya

Imidazol (1,3-diaza-2,4-siklopentadiena) (**1**) adalah senyawa organik yang memiliki sistem cincin lima planar dengan tiga atom C dan 2 atom N pada posisi 1 dan 3. Anggota kelompok imidazol yang paling sederhana adalah imidazol itu sendiri dengan rumus molekul $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$. Imidazol dikenal sebagai senyawa yang memiliki bioaktivitas sebagai kemoterapi. Sifat terapeutik dari obat imidazol telah mendorong para ahli kimia medisinal untuk mensintesis dan menguji sejumlah besar molekul baru (Puratchikody dan doble, 2009). Senyawa turunan imidazol digunakan dalam berbagai studi farmakologi yang terkait dengan analgesik, antiinflamasi, antibakteri, antelmintika antituberkulosis, antikanker dan antidepresan (Jain dkk, 2010).

Senyawa 1-(3',4',5'-trimetoksifenil)2-(2'-naftil)-1*H*-imidazol (**8**) memiliki aktivitas antikanker terhadap beberapa sel kanker (Romagnoli, 2016). Pengujian aktivitas antikanker

dilakukan pada sel HeLa, HT-29, A549, MCF-7, Jurkat dan HL-60 dengan Combrestatin A-4 (CA-4) sebagai kontrol positif. Aktivitas antikanker dari senyawa 1-(3',4',5'-trimetoksifenil)-2-(2'-naftil)-1*H*-imidazol (**8**) dan CA-4 dirangkum pada Tabel 2.1. Senyawa 1-(3',4',5'-trimetoksifenil)-2-(2'-naftil)-1*H*-imidazol (**8**) memiliki aktivitas antikanker lebih baik dibandingkan senyawa CA-4 terhadap sel HeLa, HT-29, A549 dan MCF-7.

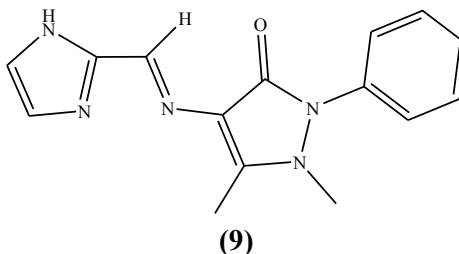


Tabel 2.1 Aktivitas antikanker senyawa (**8**) dan CA-4 terhadap beberapa sel kanker (Rogmanoli, 2016)

Sel Kanker	IC ₅₀ (μM)	
	Senyawa (8)	CA-4
HeLa	2	4
HT-29	3,6	180
A549	7,1	3100
MCF-7	4,6	5
Jurkat	2,5	370
HL-60	24	1

Senyawa turunan imidazol yang memiliki aktivitas biologis sebagai anti kanker adalah 4-[(1*H*-imidazol-2-ilmetilen)-amino]-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-on (**9**). Senyawa tersebut diperoleh dari sintesis imidazol-2-karboksaldehid dan 4-aminotipirin. Senyawa 4-[(1*H*-imidazol-2-ilmetilen)-amino]-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-on (**9**) memiliki aktivitas

antikanker terhadap sel HCT-116 sebesar 76,5 μM dan sel HeLa sebesar 82,4 μM (Joseyphus dkk, 2014).



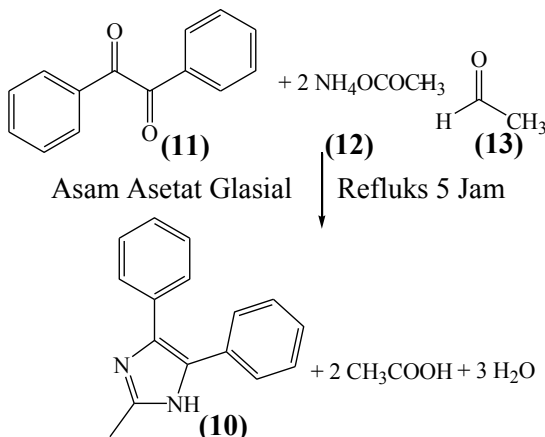
2.3 Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (10)

Imidazol tersubstitusi disintesis dengan berbagai jenis variasi metode. Pada umumnya, media reaksi yang digunakan yaitu pelarut organik. Ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) disintesis dengan menggunakan prekursor campuran benzil (**11**) dan ammonium asetat (**12**) yang dilarutkan dengan sejumlah pelarut asam asetat glasial dan ditambahkan asetaldehid (**13**) kemudian direfluks sehingga diperoleh produk 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) (Puratchikody dan Doble, 2009). Reaksi sintesis ditunjukkan pada Gambar 2.2.

Senyawa 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) merupakan senyawa turunan 4,5-difenil-1*H*-imidazol yang tersubstitusi pada posisi 2 dari cincin imidazol. Senyawa 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) telah dilaporkan memiliki aktivitas biologis sebagai obat cacing pada cacing *Pheretima posthuma* (Dutta, 2010). Selain sebagai obat cacing, senyawa 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) juga memiliki aktivitas *antinociceptive* dan antiinflamasi (Puratchikody dan Doble, 2007).

Senyawa turunan 4,5-difenil-1*H*-imidazol memiliki kerapatan elektron cukup tinggi yang berpotensi untuk dapat berinteraksi dengan orbital *d* logam. Gugus pendorong elektron yaitu substituen alkil pada posisi C(2) dapat meningkatkan sifat basa Lewis imidazol, sehingga kemampuan interaksi dengan orbital *d* logam menjadi lebih baik (Wahyuningrum, 2008).

Struktur dari senyawa 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dengan halangan sterik yang tidak terlalu besar memungkinkan untuk menjadi ligan sehingga dapat membentuk senyawa kompleks.



Gambar 2.1 Sintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) (Puratchikody dan Doble, 2009)

2.4 Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan Turunan Imidazol

Kompleks kobalt(II) dengan ligan 1-(5-karboksi-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-piridin-klorida memiliki nilai GI_{50} terhadap 21 jenis sel kanker sebesar 0,163 μM sedangkan senyawa 1-(5-karboksi-1*H*-benzoimidazol-2-il-metil)-piridin-klorida memiliki nilai IC_{50} sebesar 0,095 μM (Galal dkk, 2012). Semakin rendah nilai GI_{50} maka semakin rendah aktivitas biologisnya. Hasil uji menunjukkan bahwa modifikasi struktur dengan cara pengompleksan pada senyawa turunan imidazol meningkatkan aktivitas biologis terhadap berbagai sel kanker.

Kompleks kobalt(II) memiliki aktivitas biologis lebih tinggi dibandingkan dengan ion logam transisi lainnya. Kompleks kobalt(II) dengan ligan 1-(5-karboksi-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-piridin-klorida memiliki aktivitas antikanker terhadap 21 jenis sel kanker lebih tinggi dibandingkan dengan kompleks Cu(II). Kompleks Co(II) memiliki nilai GI_{50} sebesar 0,163 μM

Kompleks Cu(II) memiliki nilai GI_{50} lebih kecil dibandingkan kompleks Co(II) yaitu $0,091 \mu\text{M}$ (Galal dkk, 2010). Hasil uji menunjukkan bahwa ion logam kobalt memberikan aktivitas biologis lebih tinggi dibandingkan ion logam lainnya pada senyawa kompleks dengan turunan imidazol.

2.5 Karakterisasi Senyawa

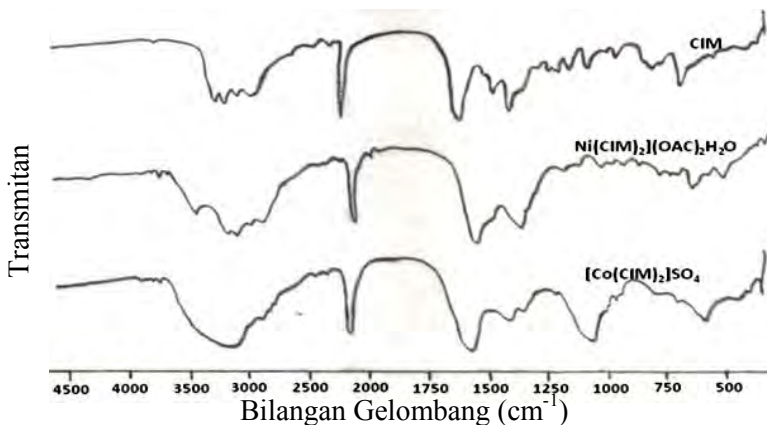
2.5.1 Spektrometri Inframerah

Spektrometri inframerah atau *infrared* (IR) merupakan metode analisis untuk mengidentifikasi gugus fungsi dan jenis ikatan dari suatu molekul organik dan anorganik. Metode ini berdasarkan pada penyerapan atau absorpsi energi radiasi oleh suatu molekul. Penyerapan energi inframerah menyebabkan terjadinya vibrasi atau getaran pada molekul. Vibrasi molekul yang terjadi tergantung pada kekuatan ikatan atau momen dipol. Molekul yang memiliki momen dipol yang berbeda akan terdistribusi pada frekuensi yang berbeda (Skoog dkk, 2014). Data puncak serapan FTIR dari beberapa gugus fungsi dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Analisis spektrum FTIR senyawa *cimetidine* (CIM) dan kompleksnya dengan logam kobalt(II) dan nikel(II) telah dilaporkan oleh Tella dkk (2011). Spektra FTIR CIM dan kompleksnya ditunjukkan pada Gambar 2.2. Data puncak serapan FTIR CIM dan kompleksnya dirangkum pada Tabel 2.3. Pergeseran puncak serapan pada senyawa kompleks dengan ligan CIM terjadi akibat munculnya ikatan baru pada ligan dengan ion logam (M), yaitu ikatan M-N dan MS.

Tabel 2.2 Data puncak serapan FTIR dari beberapa gugus fungsi (Skoog dkk, 2014)

Jenis Ikatan	Gugus Fungsi	Daerah Serapan (cm^{-1})
O-H	Alifatik dan aromatik	3600-3000
N-H	Amina sekunder dan tersier	3600-3100
C-H	Aromatik	3150-3000
C-H	Alifatik	3000-2850
$\text{C}\equiv\text{N}$	Nitril	2400-2200
$\text{C}\equiv\text{C}$	Alkuna	2260-2100
$\text{C}=\text{O}$	Ester	1750-1700
$\text{C}=\text{O}$	Asam Karboksilat	1740-1670
$\text{C}=\text{O}$	Aldehid dan Keton	1740-1660
$\text{C}=\text{N}$	Amida	1720-1640
$\text{C}=\text{C}$	Alkena	1670-1610
Ar-O-R	Aromatik	1300-1180
R-O-R	Alifatik	1160-1060



Gambar 2.2 Spektra FTIR *cimetidine* (CIM) dan senyawa kompleksnya (Tella dkk, 2011)

Tabel 2.3 Data puncak serapan FTIR *cimetidine* (CIM) dan senyawa kompleksnya (Tella dkk, 2011)

Gugus Fungsi	Daerah Serapan (cm ⁻¹)		
	CIM	[Ni(CIM) ₂](OAc) ₂ H ₂ O	[Co(CIM) ₂]SO ₄
N-H	3225	3227	3270
C=N	1592	1588	1598
C=N-C=C	1456	1400	1425
C≡N	2176	2174	2171
C-S	678	677	618
M-N	-	458	453
M-S	-	315	312

2.5.2 Spektrometri Resonansi Magnetik Inti

Spektrometri resonansi magnetik inti (*nuclear magnetic resonance*, NMR) merupakan metode analisis struktur molekul berdasarkan pada penyerapan radiasi gelombang radio oleh inti suatu unsur. Inti yang sering digunakan dalam penentuan struktur senyawa organik adalah ¹H dan ¹³C. Kedua atom tersebut dapat dianalisis menggunakan spektrometri proton NMR (¹H NMR) dan spektrometri karbon NMR (¹³C NMR). Spektrometri ¹H NMR memberikan informasi berupa lingkungan proton jenis proton, jumlah proton dan tetangga proton. Spektrometri ¹³C NMR menyajikan data mengenai jumlah dan kerangka karbon pada suatu molekul (Hart, 2012). Analisis ¹H NMR dan ¹³C NMR senyawa 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) telah dilaporkan oleh Puratchikody dan Doble (2009). Analisis dilakukan dengan menggunakan pelarut DMSO pada frekuensi 300 MHz. Data spektrum NMR 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dirangkum pada Tabel 2.4.

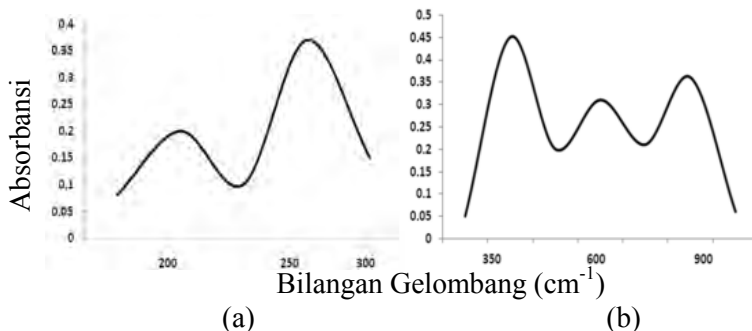
Tabel 2.4 Data ^1H dan ^{13}C NMR senyawa 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) (Puratchikody dan Doble, 2009)

Jenis Proton	Pergeseran kimia (ppm)	Jenis Karbon	Pergeseran kimia (ppm)
NH	12,50 (1H, s)	Ar-C	147,86; 140,94; 134,86; 132,23; 130,88
Ar-H	8,50-7,00 (10H, m)	Ar-CH	129,93; 129,40; 129,23; 129,05; 128,70; 127,86
CH ₃	3,30 (3H, s);	CH ₃	22,86

2.5.3 Spektrometri *Ultra Violet-Visible* (UV-Vis)

Spektrometri UV-Vis merupakan metode analisis senyawa dengan menggunakan radiasi ultraviolet dekat (200-400 nm) dan sinar tampak (400-780 nm). Metode ini berfungsi sebagai penentuan struktur secara kualitatif dari senyawa-senyawa yang mengandung gugus pengabsorpsi atau kromofor. Kromofor digunakan untuk menyatakan gugus tak jenuh kovalen yang dapat menyerap radiasi dalam daerah ultra violet dan sinar tampak. Penyerapan radiasi ini terjadi karena adanya transisi elektronik dari tingkat energi dasar ke tingkat lebih tinggi (Hart, 2012). Pada senyawa kompleks penyerapan terjadi karena adanya transisi elektron antara orbital d terisi dengan orbital d kosong. Besarnya energi yang digunakan untuk transisi tergantung pada ikatan ligan dengan ion logam. Perbedaan energi antara orbital d ini tergantung pada posisi unsur pada tabel periodik, oksidasi, serta sifat ligan yang terikat (Skoog, 2013).

Analisis spektra UV-Vis senyawa *cimetidine* (CIM) dan kompleks dengan logam kobalt(II) telah dilaporkan oleh Tella dkk (2011). Spektra UV-Vis *cimetidine* (CIM) dan kompleksnya ditunjukkan pada Gambar 2.3. Data puncak serapan UV-Vis *cimetidine* (CIM) dan kompleksnya dirangkum pada Tabel 2.5.



Gambar 2.3 Spektra UV-Vis (a) CIM dan (b) $[\text{Co}(\text{CIM})_2]\text{SO}_4$ (Tella dkk, 2011)

Tabel 2.5 Data spektra UV-Vis CIM dan kompleks kobalt(II) (Tella dkk, 2011)

Senyawa	Panjang Gelombang (nm)
CIM	196, 241
$[\text{Co}(\text{CIM})_2]\text{SO}_4$	367, 585, 850

2.5.4 Analisis Unsur C, H dan N

Analisis unsur menggunakan alat *elemental analyzer* adalah analisis yang digunakan untuk mengetahui kandungan unsur suatu senyawa. Analisis dilakukan berdasarkan pada proses konversi suatu unsur menjadi senyawa yang lain melalui proses pembakaran 1000 °C. Produk pembakaran dibawa oleh gas pembawa inert seperti helium dan melewati pemanasan (600 °C). Tembaga dapat diletakkan pada dasar tungku atau terpisah dari tungku. Fungsi dari tembaga ini adalah untuk mengikat oksigen yang tidak digunakan pada pembakaran awal dan untuk mengkonversi oksida nitrogen menjadi nitrogen gas. Gas-gas tersebut kemudian berlalu melalui perangkat penyerap untuk menyisakan karbon dioksida, air, nitrogen dan sulfur dioksida (Thompson, 2008). Alat yang digunakan untuk analisis unsur terlebih dahulu distandarisasi dengan *L-Cistein Standard*

($C_6H_{12}N_2O_4S_2$, C=29,99%, H=5,03%, N=11,66%, S=26,69% dan O=26,63%) sebelum digunakan (Martak dan Christanti, 2014).

Analisis unsur C, H dan N dari ligan 2-[p-(2'-pirimidil-sulfamil)fenilazo]-4,5-difenil imidazol (PSPAI) dan kompleks dengan logam kobalt(II) telah dilaporkan oleh Ali dkk (2008). Data analisis unsur C, H dan N dari (PSPAI) dan kompleks dengan logam kobalt(II) dirangkum pada Tabel 2.6.

Tabel 2.6 Data analisis unsur C, H dan N senyawa PSPAI dan kompleks kobalt(II) (Ali dkk, 2008)

Senyawa	Rumus Molekul	% C	% H	%N
L=(PSPAI)	$C_{25}H_{19}N_7O_2S$	62,23 (62,37)	3,86 (3,95)	20,41 (20,37)
$[CoL_2Cl_2]$	$C_{50}H_{38}N_{14}O_4S_2Cl_2Co$	54,78 (54,94)	3,33 (3,48)	17,8 (17,94)

*Angka di dalam kurung menunjukkan hasil perhitungan teoritis senyawa

2.5.5 Spektrometri Serapan Atom

Spektrometri serapan atom merupakan metode analisis berdasarkan pada pengukuran penyerapan energi dalam bentuk foton. Metode ini berfungsi untuk mendeteksi konsentrasi ion logam dalam suatu sampel. Unsur logam yang terkandung dalam sampel akan diubah menjadi uap atom logam ketika mengenai nyala api pembakaran. Sumber api mengandung logam yang akan dideteksi. Beberapa atom logam secara termal akan tereksitasi dan sebagian akan tetap dalam keadaan *ground state*. Atom pada *ground state* akan menyerap radiasi pada panjang gelombang tertentu yang dihasilkan oleh lampu katoda (*hollow cathode lamp*) logam tersebut. Radiasi panjang gelombang yang dilepaskan oleh sumber sama besarnya dengan yang diserap oleh atom dalam api pembakaran (Sharma dan Tyagi, 2013).

Analisis kadar logam dari kompleks kobalt(II) dengan ligan 1,3-di(1*H*-imidazol-1-il)-2-propanol (DIPO) telah dilaporkan oleh Rehman dkk (2010). Data analisis kadar logam dari kompleks

kobalt(II) dengan ligan 1,3-di(1*H*-imidazol-1-il)-2-propanol (DIPO) dirangkum pada Tabel 2.7.

Tabel 2.7 Data analisis kadar ion logam Co(II) pada kompleks kobalt(II) dengan ligan DIPO (Rehman dkk, 2010)

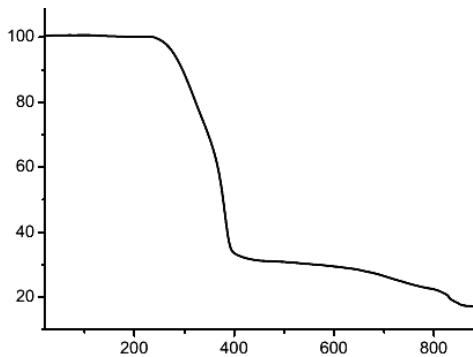
Senyawa	% Co
[Co(DIPO)Cl ₂]	18,30 (17,90)
[Co(DIPO)Br ₂]	14,30 (14,00)

*Angka di dalam kurung menunjukkan hasil perhitungan teoritis senyawa

2.5.6 Analisis Termogravimetri

Analisis termogravimetri (TGA) merupakan analisis dimana massa zat diukur sebagai fungsi temperatur. Ketika proses pemanasan terjadi, pada temperatur tertentu akan terjadi dekomposisi senyawa cuplikan. Spesi dari senyawa yang terdekomposisi dapat diketahui dari perbandingan antara berat cuplikan pada temperatur tersebut dengan berat senyawa awal. Hasil dari analisis ini berupa termogram atau kurva dekomposisi termal yang biasanya disertai dengan kurva turunan pertama termogram terhadap waktu atau disebut juga dengan kurva DTG (*Differential Thermal Gravimetri*) (Haines, 2012).

Analisis termogravimetri dari kompleks kobalt(II) dengan ligan 1,1'-(1,4-butadienil)-bis-imidazol (bbi) telah dilaporkan oleh Zhou (2012). Spektrum TGA kompleks [Co(bbi)₂(NCS)₂]_n seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.4. Analisis termogravimetri kompleks [Co(bbi)₂(NCS)₂]_n dilakukan dengan atmosfer nitrogen pada rentang suhu hingga 900°C dengan kelajuan 10 °C per menit. Kompleks [Co(bbi)₂(NCS)₂]_n mulai terdekomposisi pada saat 262 °C. Residu akhir sebesar 17,1% diperkirakan CoO.



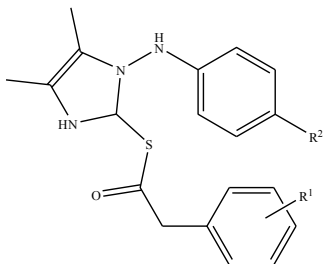
Gambar 2.4 Spektrum TGA kompleks $[\text{Co}(\text{bbi})_2(\text{NCS})_2]_n$ (Zhou, 2012)

2.6 Uji Toksisitas (Brine Shrimp Lethality Test)

Terdapat beberapa metode uji toksisitas yang biasa digunakan dalam studi bioaktivitas, salah satunya adalah metode uji mortalitas *Artemia salina* (*Brine Shrimp Lethality Test*). Metode ini dipertimbangkan sebagai uji pendahuluan toksisitas dan digunakan untuk mendeteksi racun jamur, toksisitas ekstrak tanaman, logam berat, pestisida dan uji sitotoksitas bahan pembuatan gigi. Metode ini sering digunakan untuk praskrining terhadap senyawa-senyawa yang diduga berkhasiat sebagai antikanker karena memiliki korelasi positif dengan potensinya sebagai anti kanker. (Krishnaraju, 2005). Prinsip dari uji BSLT adalah dengan mengetahui jumlah mortalitas larva *Artemia salina* karena pengaruh ekstrak atau senyawa yang diberikan pada larva tersebut. Uji ini dilakukan dengan menentukan besarnya nilai LC_{50} suatu senyawa. Nilai LC_{50} adalah nilai dari besarnya konsentrasi suatu senyawa yang dapat menyebabkan mortalitas sebanyak 50% pada hewan uji selama 24 jam (Yurttas dkk, 2013).

Pengujian toksisitas menggunakan metode BSLT pada turunan 2-[(4,5-dimetil-1-fenilamino)-1*H*-imidazol-2-il]thio]-1-(fenil)etanon (**14-16**) telah dilaporkan (Yurttas dkk, 2013). Data yang diperoleh dari pengujian ditunjukkan pada Tabel 2.8 berikut. Dari data tersebut, diketahui bahwa nilai LC_{50} senyawa (**14**) lebih

dari 1000 ppm sehingga dapat dinyatakan bahwa senyawa **(14)** tidak toksik, sedangkan nilai LC_{50} dari senyawa **(15)** dan **(16)** terdapat pada 200-500 ppm sehingga dapat dinyatakan bahwa senyawa **(15)** dan **(16)** cukup toksik (Yurttas dkk, 2013).



(14) $R^1 = H, R^2 = H$

(15) $R^1 = 3,4\text{-Di-F}, R^2 = H$

(16) $R^1 = 3,4\text{-Di-F}, R^2 = Cl$

Tabel 2.8 Data hasil uji toksisitas turunan 2-[(4,5-dimetil-1-fenilamino)-1*H*-imidazol-2-il]thio]-1-(fenil)etanon (Yurtas dkk, 2013)

Konsentrasi (mg/mL)	(17)	(18)	(19)
1600	3	9	10
800	3	7	10
400	2	5	5
200	1	3	2
100	0	2	0
50	0	2	0
LC_{50}	>1600	465,05	359,21

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Alat dan Bahan

3.1.1 Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi neraca analitis Pioneer, seperangkat alat-alat gelas, klem, statif, *hot plate magnetic stirrer* Cimarec, *magnetic stirrer bar*, pipa kapiler, plat kromatografi lapis tipis *silica gel* F254, pinset, mikropipet Socorex, kertas saring, oven, desikator, indikator pH universal, kuvet Plastibrand, plat tetes. Instrumen yang digunakan untuk keperluan karakterisasi dan analisis meliputi sinar ultra violet 254/366 nm, alat ukur titik leleh Fisher John, spektrofotometer UV-Vis 10S Genesys, spektrofotometer FTIR 8400S Shimadzu, spektrometer serapan atom Aanalyst700 Perkin-Elmer, spektrometer ^1H dan ^{13}C NMR Agilent 500 MHz, termogravimeter TGA STAR^e SW 10.00 Mettler, *elemental analyzer* EA 1112 Thermo Finnigan dan uji toksistas menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT).

3.1.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi benzil (Sigma Aldrich), ammonium Asetat (Merck), asetaldehid (Merck), asam asetat glasial (Fulltime), ammonium hidroksida (Merck), aquadest, etanol (Merck), metanol (Merck), etil asetat (Merck), *n*-heksana (Fulltime), diklorometana (Merck), Kobalt(II) klorida heksahidrat (Merck), natrium hidroksida (Merck), asam klorida (J.T. Baker), dan asam sulfat (J.T. Baker).

3.2 Prosedur Penelitian

3.2.1 Sintesis Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (10)

Sintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dilakukan dengan mengadaptasi metode sintesis 2-alkil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (Puratchikody dan Doble, 2009). Campuran benzil (**11**) (1,0531 gram; 5 mmol) dan ammonium asetat (**12**)

(0,7712 gram; 10 mmol) dilarutkan dalam 25 mL asam asetat glasial diaduk pada suhu ruang. Selanjutnya Asetaldehid (**13**) (0,28 mL; 5mmol) ditambahkan tetes per tetes dan direfluks pada suhu 118°C selama 5 jam. Dilakukan penambahan reagen ammonium asetat (**12**) dan asetaldehid (**13**) setiap 15 menit. Pemantauan reaksi dilakukan setiap 45 menit sekali dengan KLT menggunakan eluen *n*-heksana:etil asetat (7:3). Hasil reaksi didinginkan pada suhu ruang selama 24 jam kemudian dituang ke dalam penangas es (200 gram). pH larutan dinetralkan dengan menambahkan larutan ammonium hidroksida ke dalam produk sintesis. Pemantauan pH dilakukan dengan indikator pH universal. Endapan coklat yang terbentuk disaring dengan menggunakan penyaring vakum kemudian dicuci dengan aquades dingin dan dikeringkan dalam desikator. Produk direkristalisasi dengan menggunakan pelarut etil asetat sebanyak 3 kali untuk mendapatkan senyawa yang murni. Uji kemurnian hasil sintesis dilakukan dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, dihitung perolehan rendemennya serta dikarakterisasi dengan spektrometer ^1H NMR, ^{13}C NMR dan spektrofotometer FTIR.

3.2.2 Sintesis Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (**10**)

Sintesis kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dilakukan dengan mengadaptasi metode sintesis kompleks kobalt(II) (Ali dkk, 2008). Ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) (0,0939 gram; 0,4mmol) dalam 15 mL etanol ditambahkan pada larutan kobalt(II) heksahidrat (**17**) (0,0476 gram; 0,2 mmol) dalam 15 mL aquadest panas dan diaduk hingga homogen. Kemudian ditambahkan larutan NaOH 0,1 M ke dalam larutan hingga pH 8. Larutan direfluks pada suhu 76 °C selama 5 jam. Hasil reaksi didinginkan pada suhu ruang, padatan yang terbentuk disaring dan dikeringkan dalam desikator. Produk sintesis yang diperoleh ditimbang, dihitung rendemennya serta dikarakterisasi dengan spektrofotometer UV-Vis,

spektrofotometer FTIR, spektrometer AAS, analisis CHN, analisis TGA, dan uji bioaktivitas menggunakan metode BSLT.

3.2.3 Analisis dengan FTIR

Analisis dilakukan dengan pembuatan pelet, 10mg cuplikan dicampur dengan 0,100 g KBr, kemudian dimasukkan ke dalam press holder, ditekan beberapa saat hingga ketebalan 0,05 mm. Pelet tersebut selanjutnya diukur spektranya pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} .

3.2.4 Analisis dengan ^1H NMR dan ^{13}C NMR

Ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dianalisis dengan menggunakan pelarut dimetilsulfoksida (DMSO) dan diukur pada 500 MHz (^1H NMR) dan 125 MHz (^{13}C NMR).

3.2.5 Analisis dengan Spektrofotometer UV-Vis

Analisis dilakukan dengan melarutkan logam $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dan kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dalam etanol. Pengukuran dilakukan pada panjang gelombang 200-800 nm.

3.2.6 Analisis dengan CHN *Analyzer*

Analisis dilakukan dengan menempatkan 0,0027 mg sampel pada aluminium foil dan dimasukkan dalam plat berlubang untuk dilakukan pembakaran dengan gas oksigen. Alat mikro unsur selanjutnya dijalankan dan komposisi unsur C, H, N yang terkandung pada senyawa dapat diidentifikasi.

3.2.7 Analisis dengan Spektrometer Serapan Atom

Larutan standar Co(II) 100 ppm disiapkan dengan menimbang 0,0404 gram $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dan dilarutkan dalam aquades hingga tanda batas pada labu ukur 100 mL. Larutan induk kemudian diencerkan dan ditambah dengan 2 mL HCl pekat 5 M sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1, 3, 5, 10 dan 12 ppm yang siap diukur.

Larutan kompleks 200 ppm disiapkan dengan menimbang 0,001 gram cuplikan dan dilarutkan dalam 2 mL H_2SO_4 pekat dan ditambah aquades hingga tanda batas labu ukur 50 mL. Larutan induk kemudian diencerkan dan ditambah dengan 1 mL H_2SO_4 pekat 5 M. Larutan induk diencerkan sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 100 ppm yang siap diukur. Pengukuran dilakukan pada panjang gelombang 240,73-346,68 nm.

3.2.8 Analisis Termogravimetri

Analisis termogravimetri dilakukan dengan massa cuplikan 0,0023 gram yang diletakkan pada cawan platina pada keadaan *inert* dibawah gas N_2 . Analisis termogravimetri dilakukan pada suhu 20-600 °C dengan rentang kenaikan suhu sebesar 10 °C per menit.

3.2.9 Uji Toksisitas dengan Metode BSLT

Uji toksisitas dilakukan dengan mengadaptasi metode *brine shrimp lethality test* yang telah dilaporkan Rehman (2014). Ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dan kompleks kobalt(II) dengan ligan tersebut dilarutkan dengan pelarut etanol kemudian diencerkan dengan aquadest sehingga diperoleh konsentrasi 10 ppm, 50 ppm, 100 ppm, 250 ppm, dan 500 ppm. Larutan uji diambil masing-masing sebanyak 50 μL dan dimasukkan ke dalam plat tetes yang berbeda. Air laut sebanyak 150 μL yang sudah berisi 6 ekor larva udang *Aretmia salina* ditambahkan ke dalam masing-masing plat tetes dan didiamkan selama 24 jam kemudian dihitung jumlah larva udang yang mati secara visual. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali untuk masing-masing konsentrasi.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Sintesis Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (10)

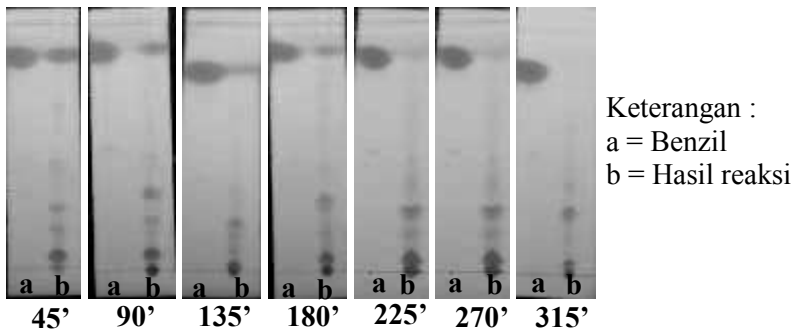
Sintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dilakukan dengan mengadaptasi metode yang telah dilaporkan oleh puratchikody (2009). Sintesis dilakukan dengan mereaksikan benzil (**11**) dan ammonium asetat (**12**) dalam asam asetat glasial dan diaduk pada suhu ruang hingga larut dan homogen. Larutan selanjutnya ditambahkan asetaldehid (**13**) tetes per tetes kemudian direfluks pada suhu 118°C.

Reaksi dipantau dengan kromatografi lapis tipis (KLT) setiap 45 menit dengan eluen *n*-heksana:etil asetat (7:3). Pemantauan reaksi sintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) ditunjukkan pada Gambar 4.1. Hasil pemantauan KLT pada awal tahap reaksi menunjukkan adanya noda dengan R_f yang sama seperti reagen benzil. Noda produk dengan R_f yang sama dengan noda reagen menunjukkan bahwa reagen belum bereaksi sempurna membentuk produk. Adanya noda dengan R_f yang sama dikarenakan reaksi berlangsung pada suhu diatas titik didih ammonium asetat (**12**) dan asetaldehid (**13**) sehingga kedua reagen telah menguap sebelum benzil (**11**) tepat bereaksi membentuk produk. Dalam tahap selanjutnya perlu dilakukan penambahan ammonium asetat (**12**) dan asetaldehid (**13**) setiap 15 menit hingga noda produk sintesis dan noda reagen benzil memiliki R_f yang berbeda. Adanya R_f yang berbeda antara noda reagen dan produk menunjukkan bahwa reaksi telah berjalan sempurna dan terjadi pembentukan produk.

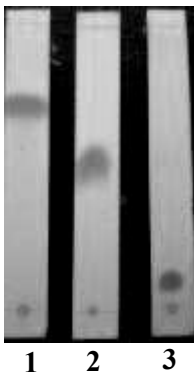
Hasil reaksi didinginkan pada suhu kamar selama 24 jam kemudian dituang ke dalam penangas es. Selanjutnya pH larutan dinetralkan dengan menambahkan larutan ammonium hidroksida. pH campuran dipantau dengan indikator pH universal. Penambahan basa ammonium hidroksida membentuk endapan coklat. Endapan tersebut disaring dengan penyaring vakum kemudian dicuci dengan aquades dingin dan dikeringkan dalam

desikator. Produk yang diperoleh direkristalisasi dengan etil asetat dan diuji kemurniannya. Kemurnian produk hasil reaksi dapat ditunjukkan dengan uji KLT dengan 3 eluen berbeda, KLT dua dimensi dan uji titik leleh. Hasil pengujian kemurnian dengan KLT ditunjukkan pada Gambar 4.2 dan Gambar 4.3. Hasil pengujian dengan KLT memberikan noda tunggal yang menandakan bahwa produk hasil pemurnian sebagai senyawa murni. Hal ini diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh produk hasil pemurnian sebesar 193°C.

Ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) ditimbang dan dihitung rendemennya. Penampakan fisik ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) ditunjukkan pada Gambar 4.4. Ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) memiliki rendemen sebesar 54% (Lampiran A). Selanjutnya ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) hasil sintesis dikarakterisasi menggunakan spektrometer ^1H NMR, ^{13}C NMR dan spektrofotometer FTIR.



Gambar 4.1 Pemantauan reaksi sintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)



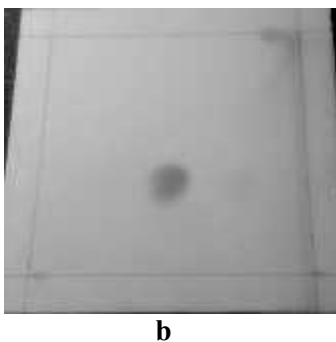
Keterangan :

1 = Etil asetat

2 = Etil asetat : diklorometana (1:1)

3 = Etil asetat : *n*-heksana (3:7)

Gambar 4.2 Hasil uji kemurnian ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dengan 3 eluen berbeda



Keterangan :

a = etil asetat : diklorometana
(1:1)

b = etil asetat : *n*-heksana
(6:4)

Gambar 4.3 Hasil uji kemurnian ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) KLT dua dimensi

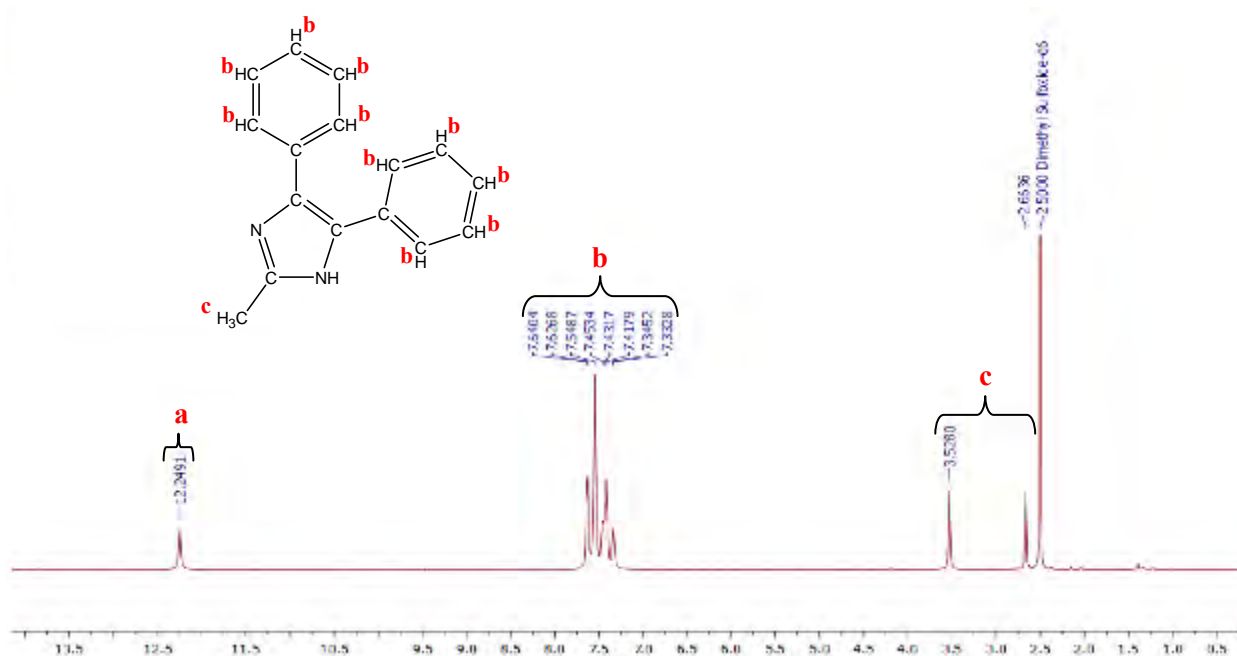


Gambar 4.4 Penampakan fisik ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)

Pemantauan hasil sintesis selanjutnya dilakukan dengan menggunakan spektrometer NMR dengan pelarut dimetil sulfoksida (DMSO) pada frekuensi 500 MHz untuk ^1H NMR dan 125 MHz untuk ^{13}C NMR. Dari NMR diperoleh sinyal pergeseran kimia (δ) ^1H NMR dan ^{13}C NMR yang berupa informasi tentang lingkungan proton maupun karbon, jumlah (integritas), dan jenis proton maupun karbon.

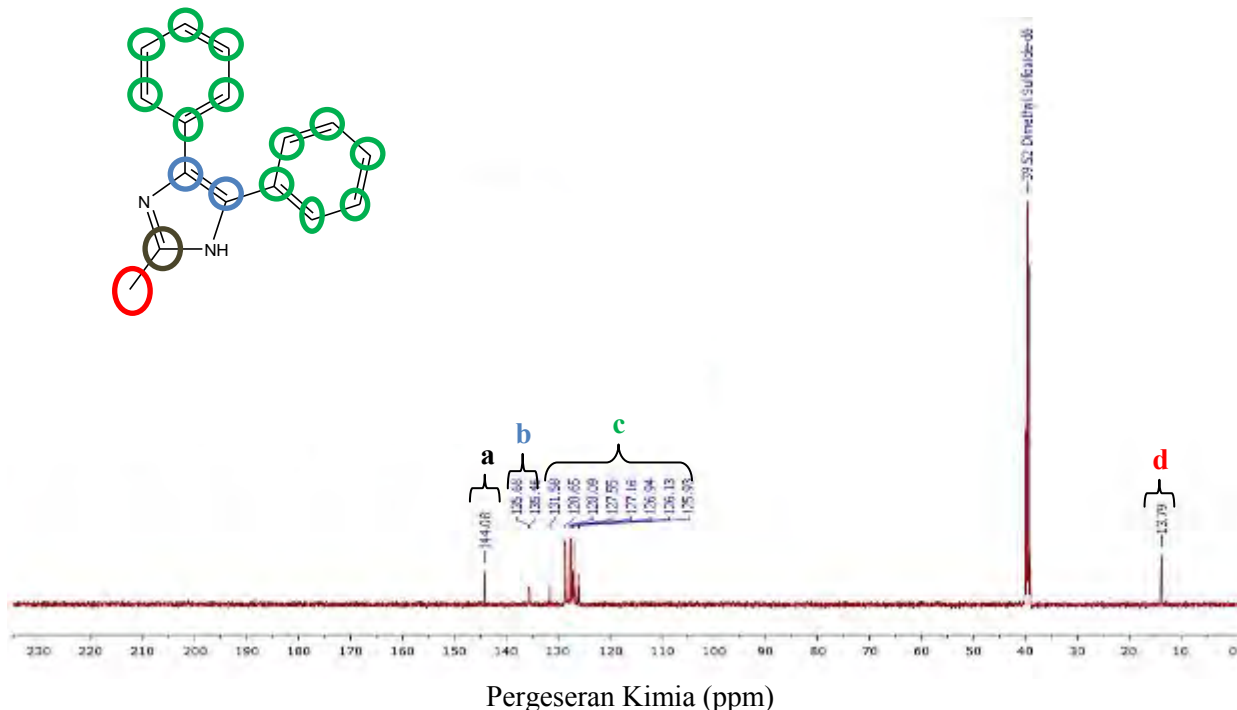
Analisis ^1H NMR senyawa 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) memberikan 11 sinyal pergeseran kimia (δ). Spektrum ^1H NMR ditunjukkan pada Gambar 4.5. Pada daerah *downfield* terdapat pergeseran kimia 12,25 ppm (1H, s). Pergeseran tersebut menunjukkan adanya proton yang terikat langsung pada atom nitrogen cincin imidazol. Proton pada daerah 7,64-7,33 ppm (10H, m) merupakan proton terikat pada gugus fenil dari 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**). Substituen metil pada cincin imidazol ditunjukkan dengan adanya dua pergeseran kimia yaitu 3,53 ppm (2H, s) dan 2,66 ppm (1H, s). Munculnya dua puncak tersebut diakibatkan adanya pengaruh lingkungan yang berbeda pada C(2) cincin imidazol dimana terdapat ikatan metil. Adanya ikatan C=N menyebabkan pergeseran kimia lebih *downfield* sedangkan ikatan C-N memberikan pergeseran kimia lebih *upfield*.

Analisis ^{13}C NMR senyawa 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) memberikan 12 sinyal pergeseran kimia (δ). Spektrum ^{13}C NMR ditunjukkan pada Gambar 4.6. Karbon-karbon kuartener pada gugus imidazol ditunjukkan dengan pergeseran kimia 144,08; 135,68; 135,46 ppm. Karbon aromatik pada gugus fenil ditunjukkan dengan pergeseran kimia 131,58; 128,65; 128,09; 127,55; 127,16; 126,94; 126,13; 125,93 ppm. Karbon substituen metil pada cincin imidazol ditunjukkan pada pergeseran kimia 13,79 ppm. Hasil analisis ^1H dan ^{13}C NMR senyawa 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) sesuai dengan hasil yang dilaporkan oleh puratchikody, dkk (2009) pada Tabel 2.4.



Pergeseran Kimia (ppm)

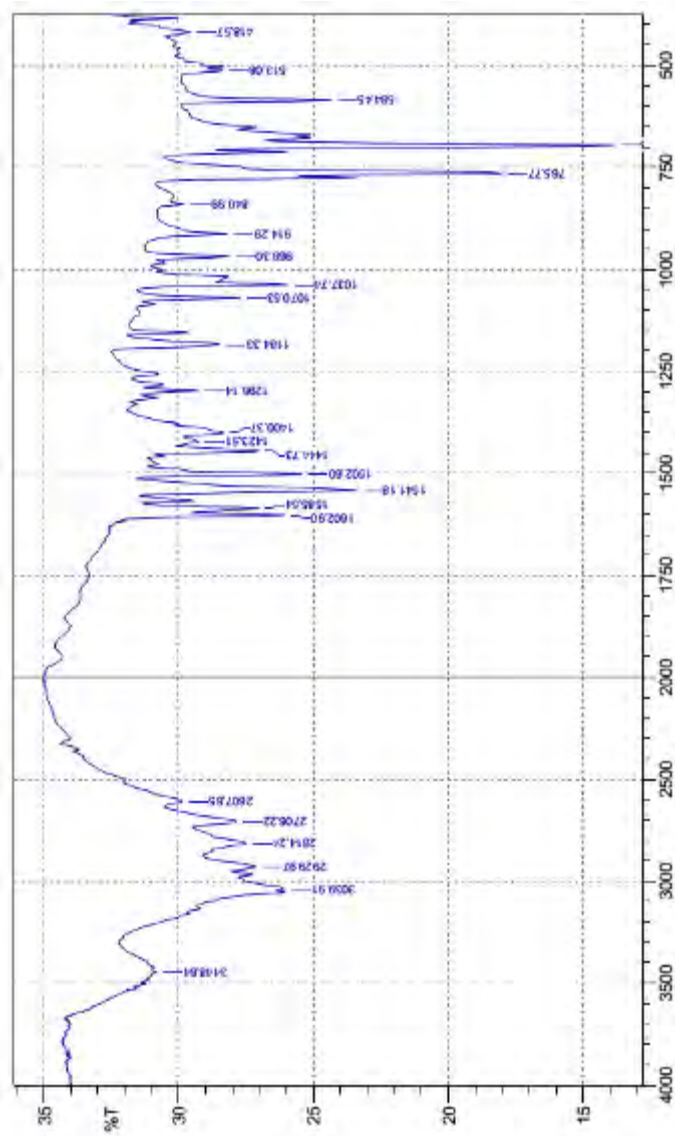
Gambar 4.5 Spektrum ^1H NMR (500 MHz) 2-metil-4,5-difenil-imidazol (**10**) dalam DMSO



Pergeseran Kimia (ppm)
 Gambar 4.6 Spektrum ^{13}C NMR (125 MHz) 2-metil-4,5-difenil-imidazol (**10**) dalam DMSO

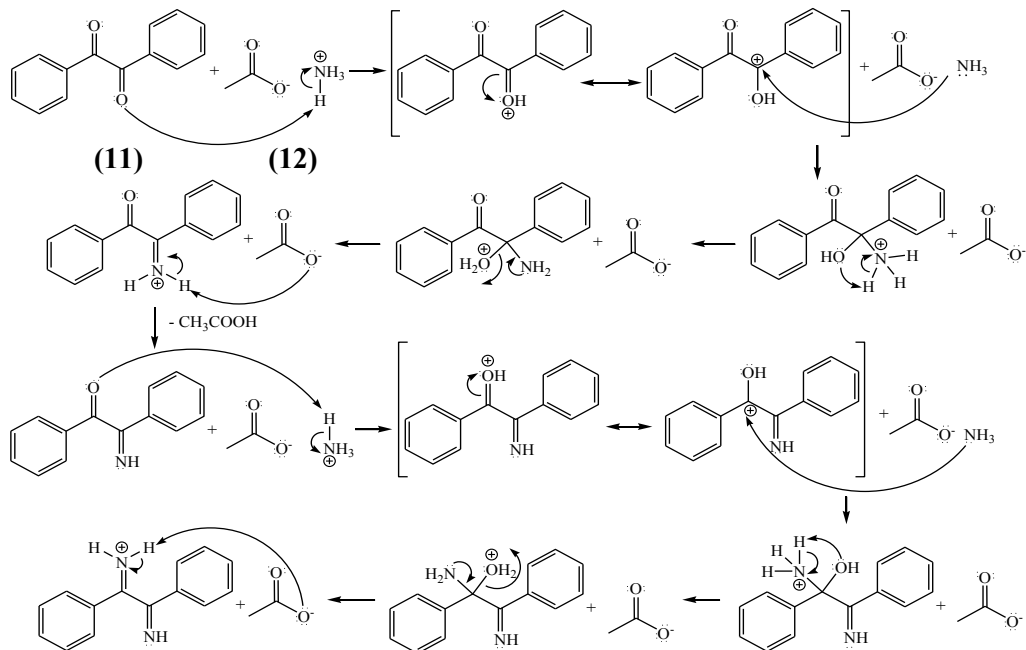
Pemantauan hasil sintesis dengan spektrofotometer FTIR memberikan spektrum FTIR sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.7. Pada spektrum FTIR terdapat puncak lemah pada $3448,84\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya ikatan N-H. Keberadaan atom nitrogen pada ligan juga didukung dengan adanya puncak pada $1602,90\text{ cm}^{-1}$ dan $1037,74\text{ cm}^{-1}$ yang merupakan ikatan C=N dan C-N pada cincin imidazol. Puncak pada $3039,91\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya ikatan C-H aromatik. Puncak pada daerah $1541,18\text{ cm}^{-1}$ dan $1502,60\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan ikatan C=C aromatik. Prediksi adanya cincin aromatik monosubstitusi diperkuat dengan munculnya dua puncak *out of plane* aromatik pada daerah $765,77\text{ cm}^{-1}$. Puncak pada $2929,97\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya ikatan C-H metil pada cincin imidazol.

Sebagai kesimpulan, reaksi dari benzil (**11**) dan ammonium asetat (**12**) dalam 25 mL asam asetat glasial dan asetaldehid (**13**) diperoleh 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) berupa serbuk kecoklatan dengan rendemen 54%. Mekanisme reaksi pembentukan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) disarankan seperti pada Gambar 4.8. Mekanisme ini sesuai dengan mekanisme reaksi Radziszewski untuk sintesis senyawa imidazol tersubstitusi (Wahyuningrum, 2008; Wang, 2010). Pada tahap awal terjadi pembentukan diimina sebagai produk reaksi adisi nukleofilik basa Lewis ammonia dari ammonium asetat (**12**) terhadap gugus karbonil benzil (**11**). Selanjutnya terjadi serangan adisi nukleofilik elektron bebas pada atom nitrogen gugus imina turunan benzil (**11**) oleh asetaldehid (**13**). Reaksi dilanjutkan dengan siklisasi intramolekul oleh adanya serangan elektron bebas atom nitrogen gugus imina lainnya terhadap karbon elektrofil turunan asetaldehid. Proses ini diikuti dengan pelepasan air dari sistem sebagai *leaving group* yang baik. Proses aromatisasi terjadi akibat adanya reaksi keseimbangan oleh serangan spesi asetat terhadap hidrogen yang terikat pada Ca sehingga membentuk cincin imidazol (Wahyuningrum, 2008).

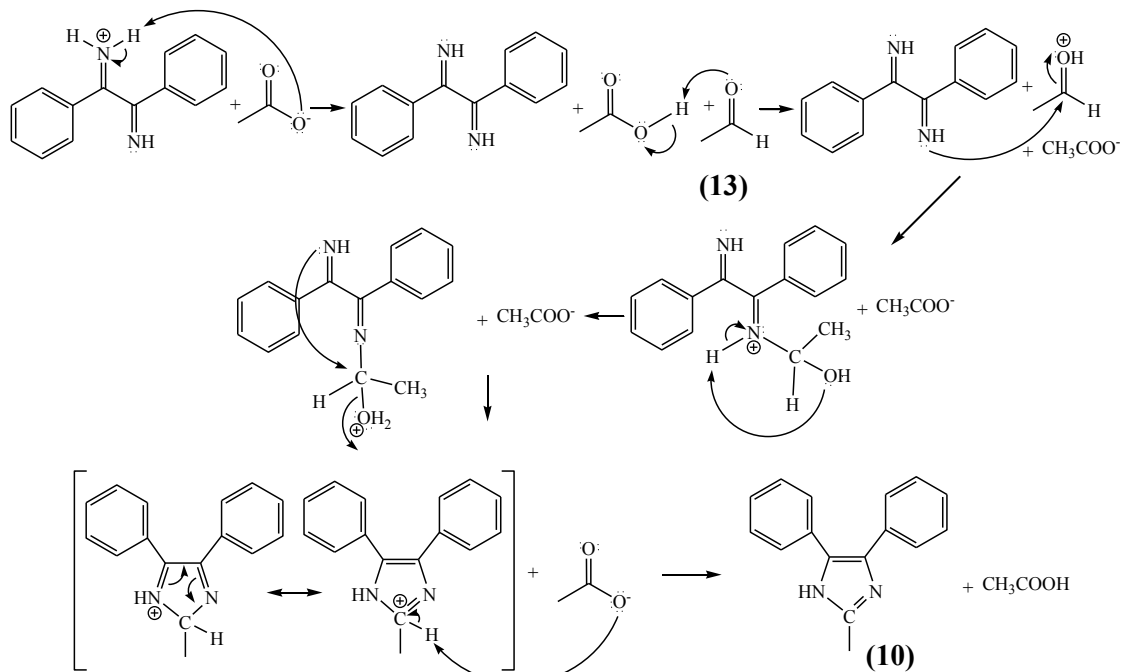


Bilangan Gelombang cm^{-1}

Gambar 4.7 S Spektrum FTIR Ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol (10)



Gambar 4.8 Mekanisme Reaksi Sintesis Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (10)



Lanjutan Gambar 4.8 Mekanisme Reaksi Sintesis Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (**10**)

4.2 Sintesis Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (**10**)

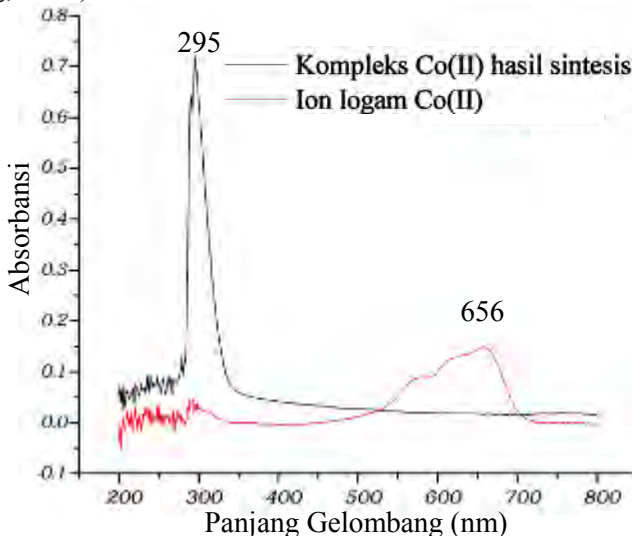
Sintesis kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-Metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol dilakukan dengan mengadaptasi metode yang telah dilaporkan oleh Ali dkk (2008). Sintesis dilakukan dengan mereaksikan Larutan ligan (**10**) dalam etanol ditambahkan tetes per tetes pada larutan kobalt(II) heksahidrat (**17**) dalam 10 mL aquadest panas dan diaduk hingga homogen. Hasil reaksi ditambahkan larutan NaOH 0,1 M hingga pH 8, kemudian di refluks pada suhu 75-77 °C selama 5 jam. Hasil reaksi didinginkan pada suhu ruang, padatan hijau kehitaman yang terbentuk disaring dan dikeringkan dalam desikator. Produk yang diperoleh (Gambar 4.9) ditimbang dan dihitung rendemennya. Rendemen senyawa kompleks sebesar 78% (Lampiran B). Senyawa kompleks yang didapatkan kemudian dikarakterisasi lebih lanjut menggunakan spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer FTIR. Komposisi senyawa kompleks dianalisis dengan menggunakan spektrometer serapan atom, CHN *analyzer* dan analisis termogravimetri.



Gambar 4.9 Kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (**10**)

Karakterisasi senyawa kompleks menggunakan spektrofotometer UV-Vis digunakan untuk mengetahui pergeseran panjang gelombang antara senyawa logam dan kompleks. Senyawa kompleks dinyatakan terbentuk apabila panjang gelombang maksimum kompleks mengalami pergeseran dari senyawa logam. Kobalt(II) klorida heksahidrat (**17**) dan

kompleks hasil sintesis dalam pelarut etanol pada konsentrasi yang sama. Kedua larutan tersebut diukur panjang gelombangnya pada daerah 200-800 nm. Hasil spektrum UV-vis (Gambar 4.10) menunjukkan larutan logam memiliki panjang gelombang maksimum pada daerah 656 nm sedangkan untuk larutan kompleks dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) memiliki panjang gelombang maksimum 295 nm, hal ini sesuai dengan penelitian Soayed (2013) bahwa senyawa kompleks kobalt(II) dengan ligan Moxifloxacin (MOX) dengan formula $[\text{Co}(\text{MOX})(\text{Him})\text{Cl}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ memiliki panjang gelombang maksimum pada daerah 297 nm. Pergeseran daerah panjang gelombang yang dimiliki oleh kompleks kobalt(II) dengan senyawa kompleks menunjukkan bahwa senyawa kompleks tersebut berhasil disintesis. Pergeseran pada senyawa kompleks terjadi akibat adanya transisi elektron pada orbital d logam. Transisi elektron menunjukkan adanya ikatan logam dengan ligan (Skoog, 2013).



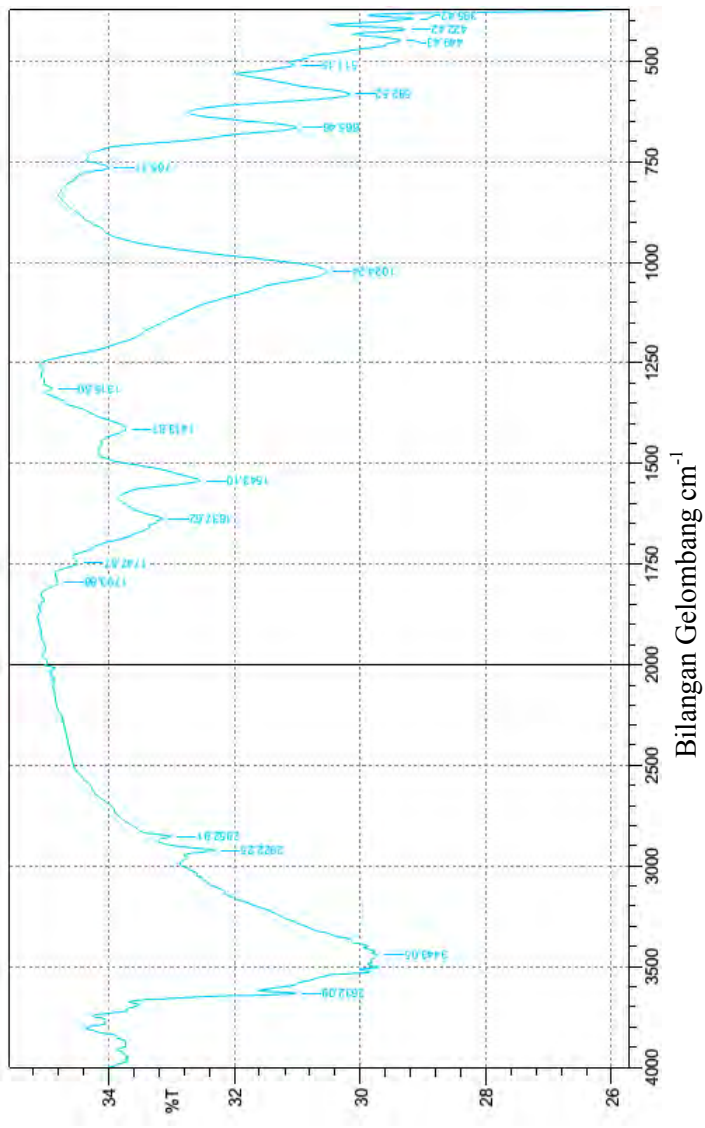
Gambar 4.10 Spektrum UV-Vis larutan ion logam kobalt(II) dan kompleks hasil sintesis

Karakterisasi menggunakan spektrofotometer FTIR berfungsi untuk mengetahui gugus fungsi dan jenis ikatan yang menjelaskan struktur senyawa kompleks. Hasil analisis FTIR kompleks ditunjukkan pada Gambar 4.11. Pada spektrum FTIR menunjukkan adanya pergeseran puncak serapan pada ikatan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**). Terdapat puncak lemah pada $3443,05\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya ikatan N-H. Keberadaan atom nitrogen pada ligan juga didukung dengan adanya puncak pada $1637,62\text{ cm}^{-1}$ dan $1034,24\text{ cm}^{-1}$ yang merupakan ikatan C=N dan C-N pada cincin imidazol. Pergeseran puncak serapan ini terjadi akibat munculnya ikatan baru pada ligan dengan ion logam kobalt(II). Ikatan logam dengan ligan imidazol (Co-N), ligan kloro (Co-Cl) dan ligan air (Co-OH) ditunjukkan dengan adanya puncak pada $449,43\text{ cm}^{-1}$ $422,42\text{ cm}^{-1}$. Adanya puncak lemah pada daerah mendekati 4000 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan -OH (Pavia, 2001). Hasil spektrum FTIR ini sesuai dengan penelitian Soayed (2014) bahwa senyawa kompleks kobalt(II) dengan ligan imidazol yaitu $[\text{Co}(\text{PEF})(\text{Him})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2]$ yang memiliki puncak serapan Co-Cl pada $420\text{--}442\text{ cm}^{-1}$ dan puncak serapan Co-N pada $440\text{--}460\text{ cm}^{-1}$.

4.3 Analisis Komposisi Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (10)

4.3.1 Analisis Kadar Unsur C, H, dan N

Analisis unsur menggunakan alat *elemental analyzer* merupakan salah satu analisis penting untuk mengetahui kandungan unsur suatu senyawa. Hasil analisis unsur C, H, N dari senyawa kompleks adalah 55,17%, 5,68% dan 8,07% (Lampiran C). Perbandingan kadar unsur C, H, N pada senyawa kompleks hasil eksperimen dengan perhitungan teoritis terdapat pada Tabel 4.1. Dari hasil perbandingan tersebut, perhitungan teoritis dan eksperimen menunjukkan rumus molekul yang paling mendekati adalah $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$.



Gambar 4.11 Spektrum FTIR Kompleks kobalt(II) dengan Ligan 2-metil-4,5-difenil 1H-imidazol (10)

Tabel 4.1 Perbandingan teoritis dan eksperimen komposisi unsur C, H, dan N

Senyawa	Mr	C (%)	H (%)	N (%)
Kompleks		55,17	5,68	8,07
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	634,17	60,61	5,09	8,83
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	697,17	55,13	5,63	8,04
$[\text{CoLCl}_2(\text{H}_2\text{O})_3]$	418,05	45,97	4,34	6,7
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2]$	598,17	64,25	5,39	9,37
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	688,17	55,85	6,14	8,14
$[\text{CoLCl}_2(\text{H}_2\text{O})]$	382,05	50,30	4,74	7,33

L = 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (10)

4.3.2 Analisis Kadar Ion Logam Kobalt(II)

Kadar ion logam kobalt(II) dalam senyawa kompleks dianalisis menggunakan spektrometer serapan atom. Hasil pengukuran kadar ion logam kobalt(II) pada konsentrasi 200 ppm sebesar 8,53% (Lampiran D). Perbandingan kadar ion logam kobalt pada senyawa kompleks hasil eksperimen dengan perhitungan teoritis terdapat pada Tabel 4.2. Dari hasil perbandingan tersebut, rumus molekul yang paling mendekati adalah $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$.

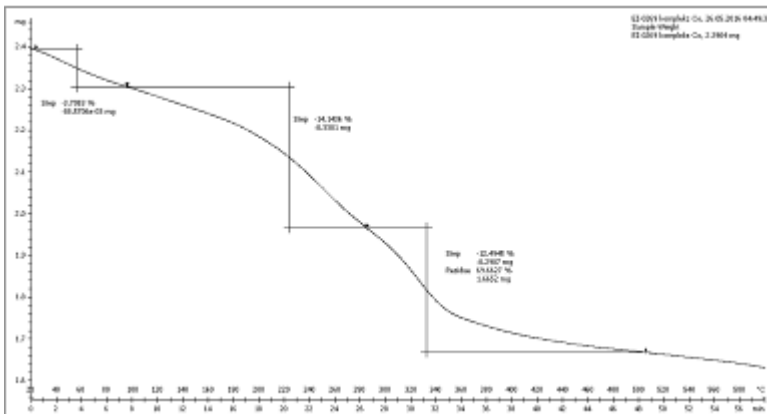
Tabel 4.2 Perbandingan teoritis dan eksperimen komposisi ion logam Co(II)

Senyawa	Mr	Co (%)
Kompleks		8,53
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	634,17	9,29
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	697,17	8,45
$[\text{CoLCl}_2(\text{H}_2\text{O})_3]$	418,05	14,10
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2]$	598,17	9,85
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	688,17	8,56
$[\text{CoLCl}_2(\text{H}_2\text{O})]$	382,05	15,42

L = 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (10)

4.3.3 Analisis Termogravimetri (TGA) Kompleks

Analisis termogravimetri berfungsi untuk mengetahui air kristal yang terikat pada kompleks serta kestabilan termal dari kompleks. Analisis TGA dilakukan pada rentang suhu 20-600 °C dengan rentang kenaikan suhu 10°C per menit. Hasil analisis TGA kompleks ditunjukkan pada Gambar 4.12. Kurva TGA menunjukkan penurunan massa sebesar 3,71% diprediksi hilangnya air terikat secara fisik. Pada suhu 93-285 °C terjadi dekomposisi sebesar 14,14%, pada penurunan massa tersebut diprediksi massa yang hilang adalah air yang terikat secara kimia. Pada suhu 285-507 °C terjadi dekomposisi sebesar 12,50%, pada penurunan massa tersebut diprediksi massa yang hilang adalah ligan kloro dan gugus metil pada ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**).

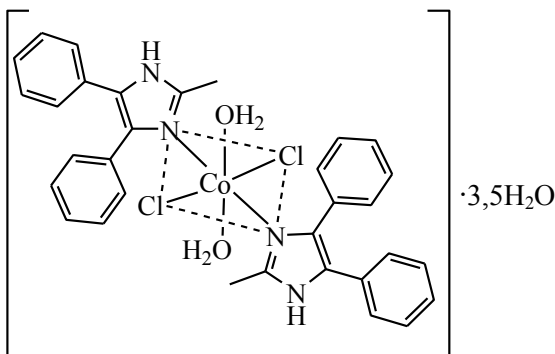


Gambar 4.12 Hasil analisis termogravimetri kompleks kobalt(II) dengan Ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)

4.4 Prediksi Struktur Senyawa Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (**10**)

Berdasarkan karakterisasi dan analisis komposisi dari senyawa kompleks kobalt(II) yang memiliki rumus molekul $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ (L=2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol).

Kompleks tersebut diprediksi memiliki struktur seperti pada Gambar 4.13. Prediksi struktur kompleks diperkuat dengan adanya ikatan Co-N dan Co-Cl masing-masing pada bilangan gelombang 449,43 dan 422,42 cm^{-1} serta munculnya puncak serapan yang khas dari ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol menunjukkan bahwa senyawa kompleks hasil sintesis sudah terbentuk. Senyawa kompleks diprediksi mengikat dua mol ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**), dua mol ligan kloro dua mol ligan air dan terdapat pula air kristal sehingga membentuk geometri oktahedral. Hal ini didukung dengan hasil analisis komposisi kadar unsur C, H, N dan ion logam Co(II) serta analisis termogravimetri dari senyawa kompleks.



Gambar 4.13 Prediksi struktur kompleks $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$

4.5 Uji Toksisitas dengan Metode *Brine Shrimp Lethality Test*

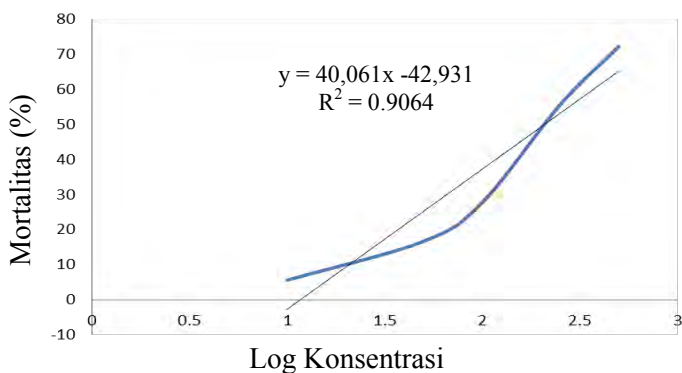
Brine Shrimp Lethality Test merupakan salah satu metode awal yang digunakan untuk mengamati toksisitas senyawa. Prinsip dari uji BSLT adalah dengan mengetahui jumlah mortalitas larva *Aretemia salina* karena pengaruh ekstrak atau senyawa yang diberikan pada larva tersebut. Uji ini dilakukan dengan menentukan besarnya nilai LC_{50} suatu senyawa. Senyawa dinyatakan toksik jika nilai $\text{LC}_{50} < 1000$ ppm (Yurttas, 2013).

Uji toksisitas senyawa kompleks dilakukan dengan mengadaptasi metode *brine shrimp lethality test* yang telah

dilaporkan Rehman (2014). Pada uji toksisitas ini digunakan variasi konsentrasi 10, 50, 100, 250 dan 500 ppm dari senyawa ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dan senyawa kompleks kobalt(II) dengan ligan tersebut . Dilakukan tiga kali pengulangan pada masing-masing konsentrasi. Data hasil uji toksisitas dengan metode BSLT ditunjukkan pada Tabel 4.3 dan Tabel 4.4. Data yang diperoleh kemudian diplot pada sebuah grafik, log konsentrasi pada sumbu x dan mortalitas (%) pada sumbu y. Grafik hasil uji uji toksisitas dengan metode BSLT ditunjukkan pada Gambar 4.14 dan Gambar 4.15.

Tabel 4.3 Hasil uji toksisitas metode BSLT ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)

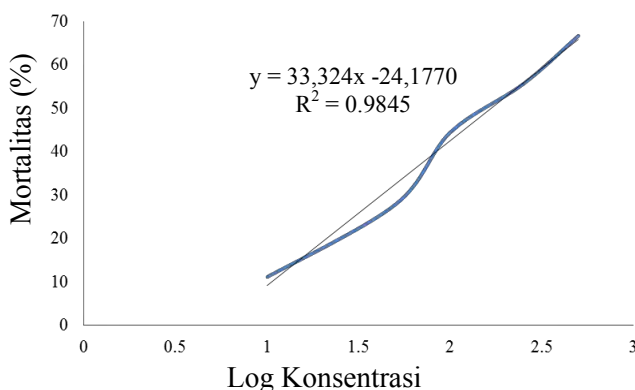
Konsentrasi (ppm)	Log Konsentrasi	Larva Mati	Larva Hidup	Mortalitas (%)
500	2.7	13	5	72.22
250	2.4	10	8	55.56
100	2	5	13	27.78
50	1.7	3	15	16.67
10	1	1	17	5.556



Gambar 4.14 Grafik hasil uji toksisitas metode BSLT ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)

Tabel 4.4 Hasil uji toksisitas metode BSLT kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)

Konsentrasi (ppm)	Log Konsentrasi	Larva Mati	Larva Hidup	Mortalitas (%)
500	2.7	12	6	66.67
250	2.4	10	8	55.56
100	2	8	10	44.44
50	1.7	5	13	27.78
10	1	2	16	11.11



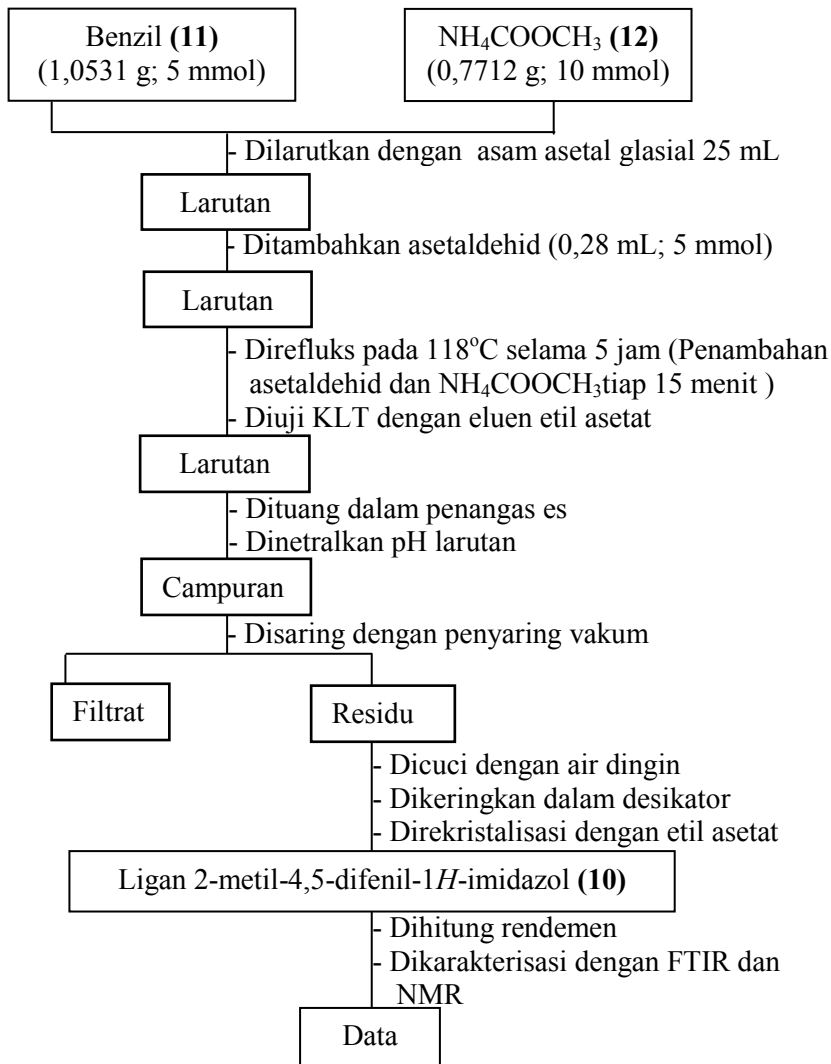
Gambar 4.15 Grafik hasil uji toksisitas metode BSLT kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)

Gambar 4.14 dan Gambar 4.15 menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi larutan uji maka mortalitas pada larva udang *Aretmia salina* semakin besar. Hasil analisis uji toksisitas pada ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) memberikan nilai LC_{50} sebesar 208,80 ppm, sedangkan pada kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) memberikan nilai LC_{50} sebesar 168,24 ppm (Lampiran E). Nilai LC_{50} dari kedua senyawa tersebut kurang dari 1000 ppm sehingga

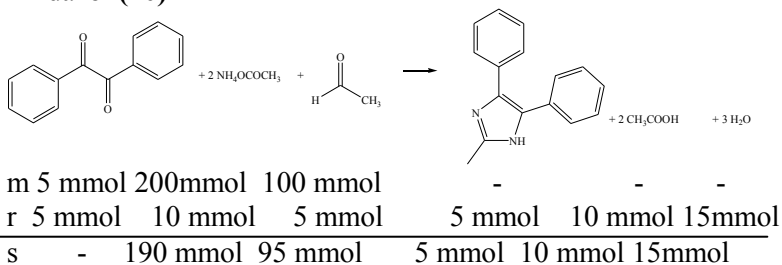
dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa tergolong senyawa aktif toksik pada larva udang *Aretmia salina* (Yurttas, 2013). Nilai LC_{50} dari senyawa kompleks lebih rendah dibandingkan dengan senyawa ligan bebas sehingga dapat disimpulkan bahwa adanya modifikasi struktur dengan cara pengompleksan senyawa turunan imidazol dapat meningkatkan toksisitas pada larva udang *Aretmia salina*.

LAMPIRAN A

Sintesis Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (10)



Perhitungan Rendemen Senyawa Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (**10**)

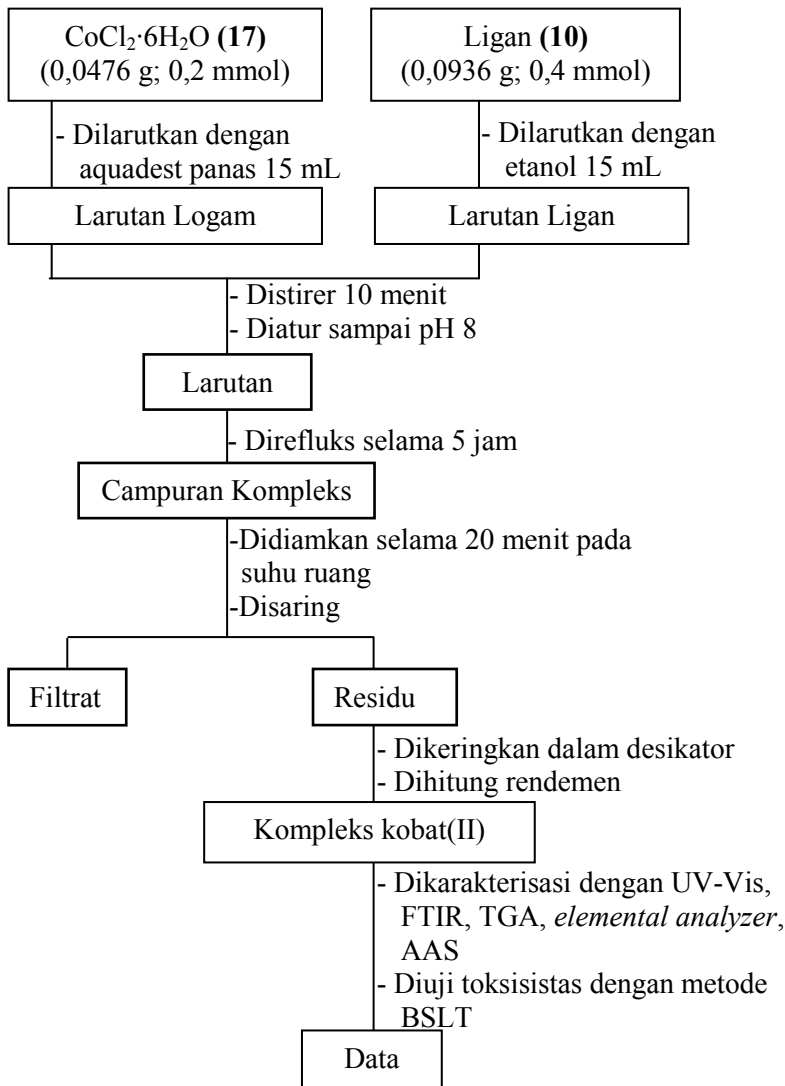


$$\begin{aligned}
 \text{Massa teori} &= \text{mol ligan} \times \text{Mr ligan} \\
 &= 0,005 \text{ mol} \times 234,12 \text{ g/mol} \\
 &= 1,1706 \text{ g}
 \end{aligned}$$

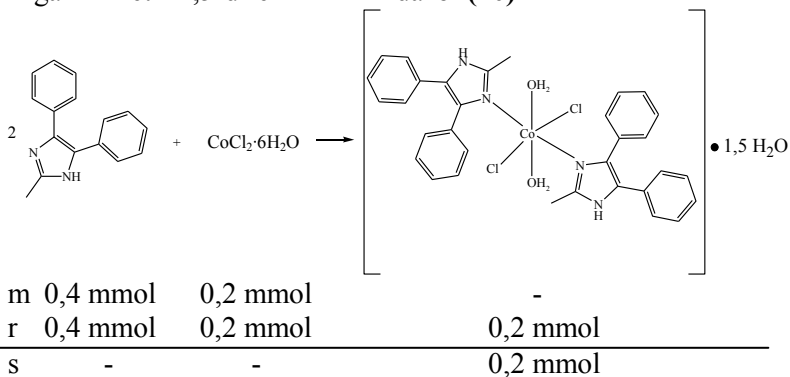
$$\text{Massa eksperimen} = 0,6364 \text{ g}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Rendemen} &= \frac{0,6364 \text{ g}}{1,1706 \text{ g}} \times 100\% \\
 &= 54\%
 \end{aligned}$$

LAMPIRAN B
Sintesis Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1H-Imidazol (10)



Perhitungan Senyawa Rendemen Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)



$$\begin{aligned}
 \text{Massa teori} &= \text{mol kompleks} \times \text{Mr ligan} \\
 &= 0,0002 \text{ mol} \times 661,17 \text{ g/mol} \\
 &= 0,1322 \text{ g}
 \end{aligned}$$

$$\text{Massa eksperimen} = 0,1032 \text{ g}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Rendemen} &= \frac{0,1032 \text{ g}}{0,1322 \text{ g}} 100\% \\
 &= 78\%
 \end{aligned}$$

LAMPIRAN C**Perhitungan Teoritik Kadar Unsur dalam Kompleks
Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (10)**

$$\% \text{ Co} = \frac{2 \text{ mol} \times 58,93 \text{ g/mol}}{697,17 \text{ g}} \times 100\% = 8,45 \%$$

$$\% \text{ C} = \frac{32 \text{ mol} \times 12,01 \text{ g/mol}}{697,17 \text{ g}} \times 100\% = 55,13 \%$$

$$\% \text{ H} = \frac{32 \text{ mol} \times 1,01 \text{ g/mol}}{697,17 \text{ g}} \times 100\% = 5,63 \%$$

$$\% \text{ N} = \frac{4 \text{ mol} \times 14,01 \text{ g/mol}}{697,17 \text{ g}} \times 100\% = 8,04 \%$$

LAMPIRAN D

Perhitungan Teoritik Kadar Ion Logam dalam Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (10)

1. Pembuatan Larutan Standar Kobalt(II)

Larutan standar kobalt(II) dari $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**16**) 100 ppm

$$100 \text{ ppm} = \frac{100 \text{ mg}}{1 \text{ L}} = \frac{100 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} = \frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ mL}}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa } \text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} &= \frac{\text{Mr } \text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}}{\text{Ar Co}} \times \text{massa Co} \\ &= \frac{237,93 \text{ g/mol}}{58,93 \text{ g/mol}} \times 0,01 \text{ g} \\ &= 0,0404 \text{ g} \end{aligned}$$

Larutan $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 100 ppm diencerkan menjadi 50, 12, 10, 5, 3, dan 1 ppm.

Pengenceran larutan $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 100 ppm menjadi 50 ppm

$$\begin{aligned} M_1 \times V_1 &= M_2 \times V_2 \\ 100 \text{ ppm} \times V_1 &= 50 \text{ ppm} \times 50 \text{ mL} \\ V_1 &= 25 \text{ mL} \end{aligned}$$

Pengenceran larutan $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 50 ppm menjadi 12 ppm

$$\begin{aligned} M_1 \times V_1 &= M_2 \times V_2 \\ 50 \text{ ppm} \times V_1 &= 12 \text{ ppm} \times 50 \text{ mL} \\ V_1 &= 12 \text{ mL} \end{aligned}$$

Pengenceran larutan $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 50 ppm menjadi 10 ppm

$$\begin{aligned} M_1 \times V_1 &= M_2 \times V_2 \\ 50 \text{ ppm} \times V_1 &= 10 \text{ ppm} \times 50 \text{ mL} \\ V_1 &= 10 \text{ mL} \end{aligned}$$

Pengenceran larutan $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 50 ppm menjadi 5 ppm

$$\begin{aligned} M_1 \times V_1 &= M_2 \times V_2 \\ 50 \text{ ppm} \times V_1 &= 5 \text{ ppm} \times 50 \text{ mL} \\ V_1 &= 5 \text{ mL} \end{aligned}$$

Pengenceran larutan $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 50 ppm menjadi 3 ppm

$$M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

$$50 \text{ ppm} \times V_1 = 3 \text{ ppm} \times 50 \text{ mL}$$

$$V_1 = 3 \text{ mL}$$

Pengenceran larutan $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 50 ppm menjadi 1 ppm

$$M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

$$50 \text{ ppm} \times V_1 = 1 \text{ ppm} \times 50 \text{ mL}$$

$$V_1 = 1 \text{ mL}$$

2. Pembuatan Larutan Kompleks

Larutan kompleks 200 ppm

$$200 \text{ ppm} = \frac{200 \text{ mg}}{1 \text{ L}} = \frac{20 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} = \frac{10 \text{ mg}}{50 \text{ L}}$$

Larutan kompleks 200 ppm diencerkan menjadi 100 ppm

Pengenceran larutan kompleks 200 ppm menjadi 100 ppm

$$M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

$$200 \text{ ppm} \times V_1 = 100 \text{ ppm} \times 50 \text{ mL}$$

$$V_1 = 25 \text{ mL}$$

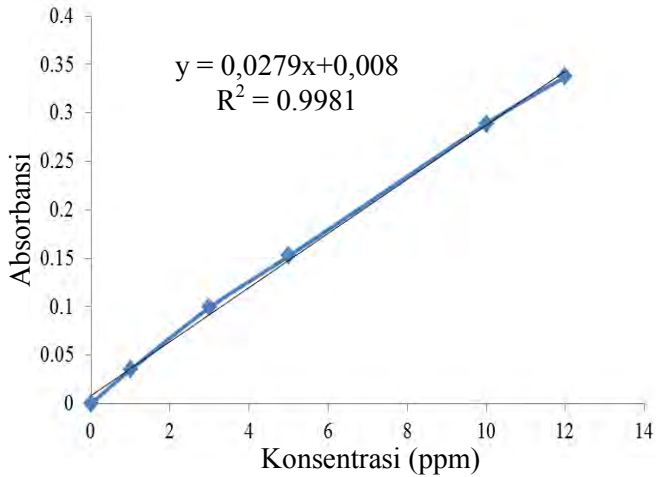
3. Perhitungan Analitik Kadar Ion Co(II) dalam kompleks

Konsentrasi kobalt(II) (teori) = 8,53 %

Kadar ion logam Co(II) hasil AAS

Tabel 1 Data absorbansi ion Co(II) dalam larutan standar

Kadar Ion Co(II) (ppm)	Absorbansi
0	0,0000
1	0,0349
3	0,0993
5	0,1523
10	0,2887
12	0,3372



Gambar 1. Kurva kalibrasi larutan standar Co(II)

Absorbansi larutan kompleks 100 ppm = 0,253

Konsentrasi tersebut kemudian dimasukkan dalam persamaan

$$y = 0,0279 x + 0,008$$

$$0,253 = 0,0279 x + 0,008$$

$$0,245 = 0,0279 x$$

$$x = 8,781 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Co} = \frac{2 \times (8,781 \text{ mg/L} \times 0,05 \text{ L})}{10,3 \text{ g}} \times 100\% = 8,53\%$$

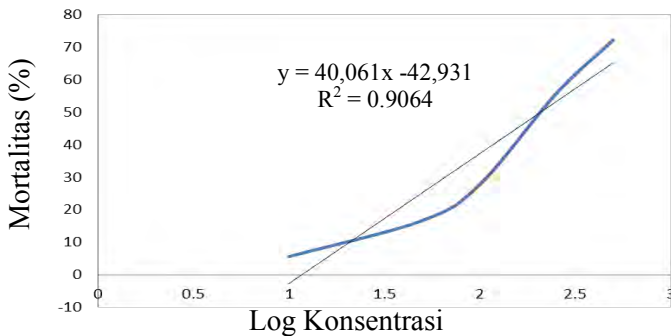
LAMPIRAN E

Analisis Uji Toksisitas dengan Metode BSLT

Tabel 2 Hasil uji toksisitas metode BSLT ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)

Konsentrasi (ppm)	Log Konsentrasi	Larva Mati	Larva Hidup	Mortalitas (%)
500	2.7	13	5	72.22
250	2.4	10	8	55.56
100	2	5	13	27.78
50	1.7	3	15	16.67
10	1	1	17	5.556

Dari data tersebut kemudian dibuat grafik antara log konsentrasi dan mortalitas (%) larva udang *Aretmia salina*.



Gambar 2 Grafik hasil uji toksisitas metode BSLT ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)

Perhitungan LC_{50} ligan

$$y = 40,061x - 42,931$$

$$50 = 40,061x - 42,931$$

$$92,931 = 40,061x$$

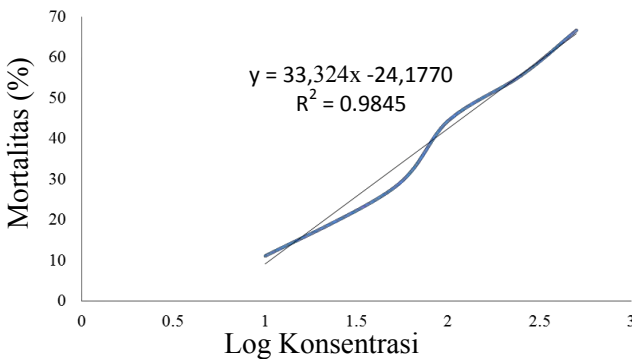
$$x = 2,32$$

$$\text{anti log } x (LC_{50}) = 208,80 \text{ ppm}$$

Tabel 3 Hasil uji toksisitas metode BSLT kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)

Konsentrasi (ppm)	Log Konsentrasi	Larva Mati	Larva Hidup	Mortalitas (%)
500	2.7	12	6	66.67
250	2.4	10	8	55.56
100	2	8	10	44.44
50	1.7	5	13	27.78
10	1	2	16	11.11

Dari data tersebut kemudian dibuat grafik antara log konsentrasi dan mortalitas (%) larva udang *Aretmia salina*.



Gambar 3 Grafik hasil uji toksisitas metode BSLT kompleks kobalt (II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**)

Perhitungan LC_{50} kompleks

$$y = 33,324x - 24,177$$

$$50 = 33,324x - 24,177$$

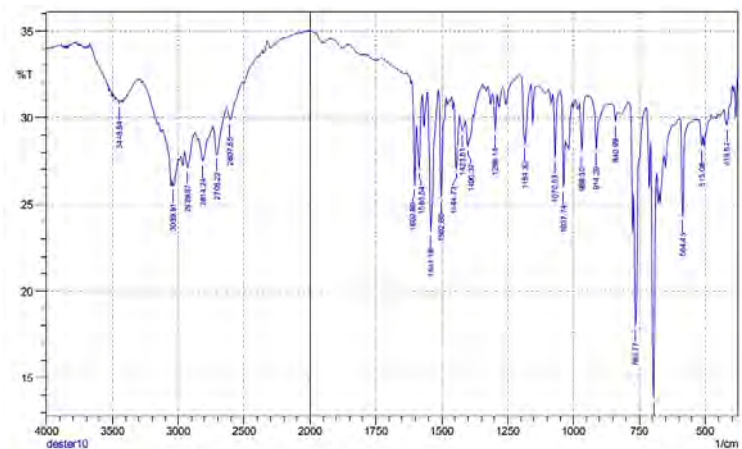
$$74,177 = 33,324x$$

$$x = 2,23$$

$$\text{anti log } x (LC_{50}) = 168,241 \text{ ppm}$$

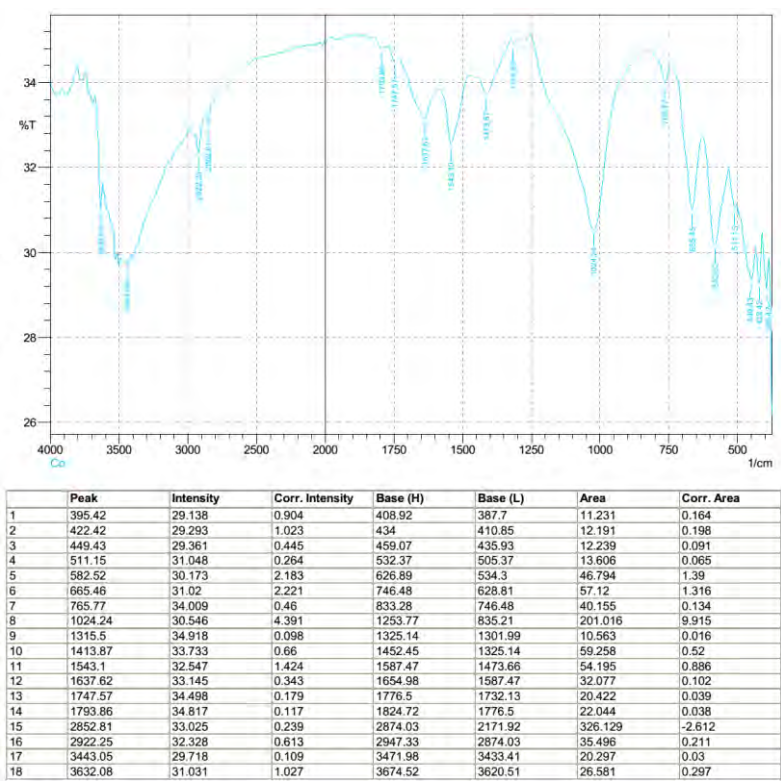
LAMPIRAN F

Spektrum FTIR



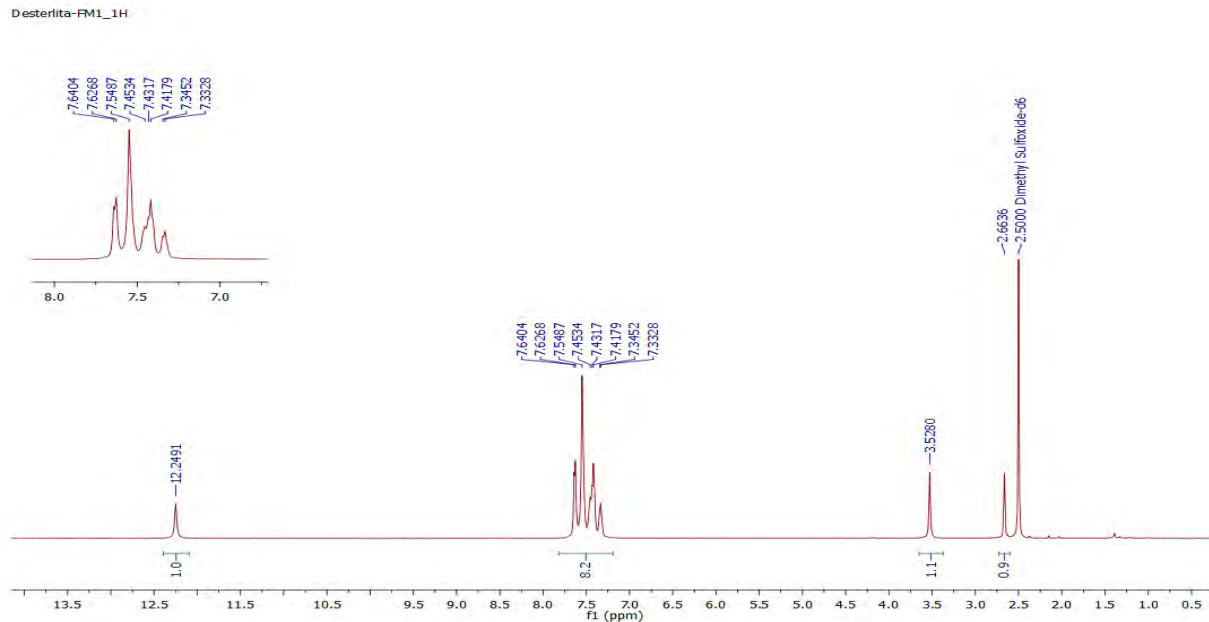
	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	418.57	29.571	1.046	430.14	406.99	12.071	0.173
2	513.08	28.363	0.81	526.58	509.22	9.283	0.061
3	584.45	24.343	5.542	596.02	559.38	20.094	0.845
4	696.33	13.856	13.393	705.97	684.75	14.829	2.821
5	705.77	18.043	0.143	771.55	754.19	11.017	1.631
6	840.99	29.785	0.674	860.28	833.28	13.946	0.043
7	914.29	28.186	2.879	945.15	871.85	37.966	0.711
8	968.3	28.118	2.878	977.94	950.94	14.11	0.396
9	1037.74	25.955	3.624	1053.17	1030.02	12.383	0.29
10	1070.53	27.721	3.696	1080.17	1053.17	14.032	0.462
11	1184.33	28.479	3.75	1203.82	1181.18	21.781	0.899
12	1298.14	29.252	2.068	1307.78	1290.42	8.96	0.209
13	1400.37	28.336	1.619	1411.94	1381.08	16.531	0.393
14	1423.51	29.257	0.729	1433.16	1411.94	11.226	0.123
15	1444.73	27.028	3.529	1454.38	1433.16	11.511	0.574
16	1502.8	25.444	5.981	1514.17	1483.31	16.502	0.964
17	1541.18	23.433	8.058	1554.68	1514.17	22.403	2.09
18	1585.54	27.054	3.403	1597.11	1573.97	12.468	0.513
19	1602.9	26.091	4.331	1614.47	1597.11	9.31	0.437
20	2607.85	29.864	1.032	2636.78	2513.33	63.016	0.718
21	2708.22	27.861	1.94	2735.15	2636.78	52.728	1.31
22	2814.24	27.81	1.278	2847.03	2775.86	39.273	0.879
23	2929.97	27.134	1.242	2953.12	2883.68	38.465	0.67
24	3038.91	26.05	0.202	3047.63	3036.06	6.736	0.021
25	3448.84	30.819	0.153	3452.7	3443.05	4.821	0.011

Gambar 4 Spektrum FTIR 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol (10)



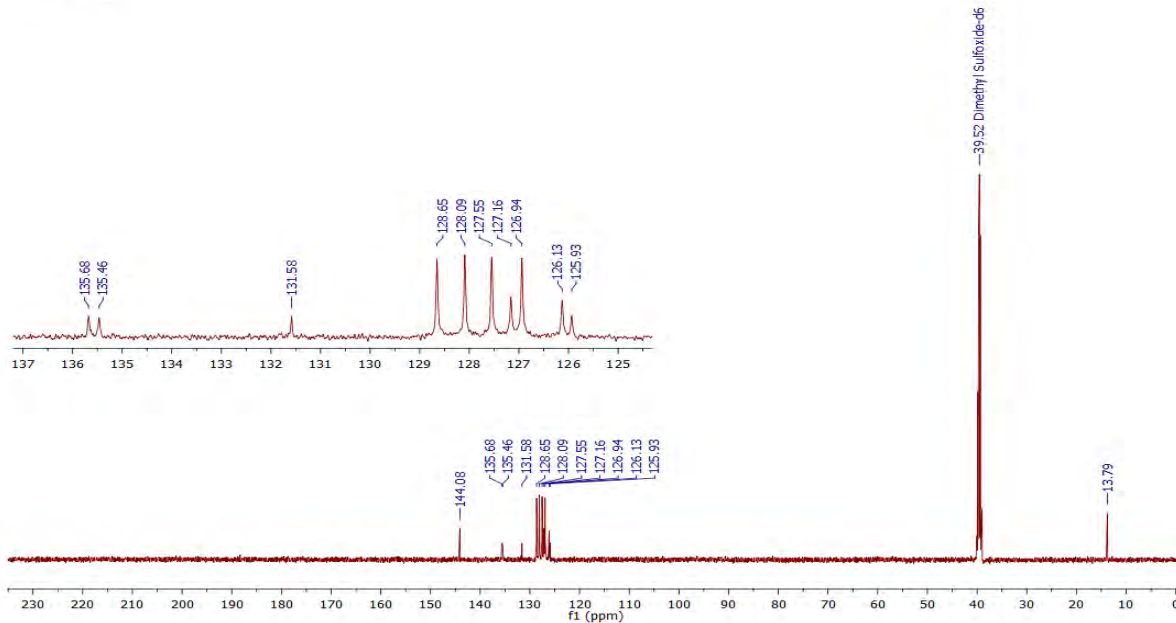
Gambar 5 Spektrum FTIR kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (10)

LAMPIRAN G
Spektrum ^1H NMR dan ^{13}C NMR Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (10)



Gambar 6 Spektrum ^1H NMR ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (10)

Desterlita-FM1_13 C

Gambar 7 Spektrum ^{13}C NMR ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol (10)

LAMPIRAN H

**Analisis Unsur CHN dalam Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan
2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (10)**

EAGER 300 REPORT

Page : 1

Sample : [Co-(MDPI)₂-Cl₂·(H₂O)₂] unk 93

Method Name : NCHS

Method File : C:\ProgramFiles\ThermoFinnigan\Eage 300 for EA1112\CHNS\MAR

Chromatogram : unk 93

Operator ID : Bakri bin Din

Company Name : Thermo Finnigan

Analyzed : 03/03/2016 09:30

Printed : 03/03/2016 11:46

Sample ID : 1 (#29)

Instrument N : Instrument # 1

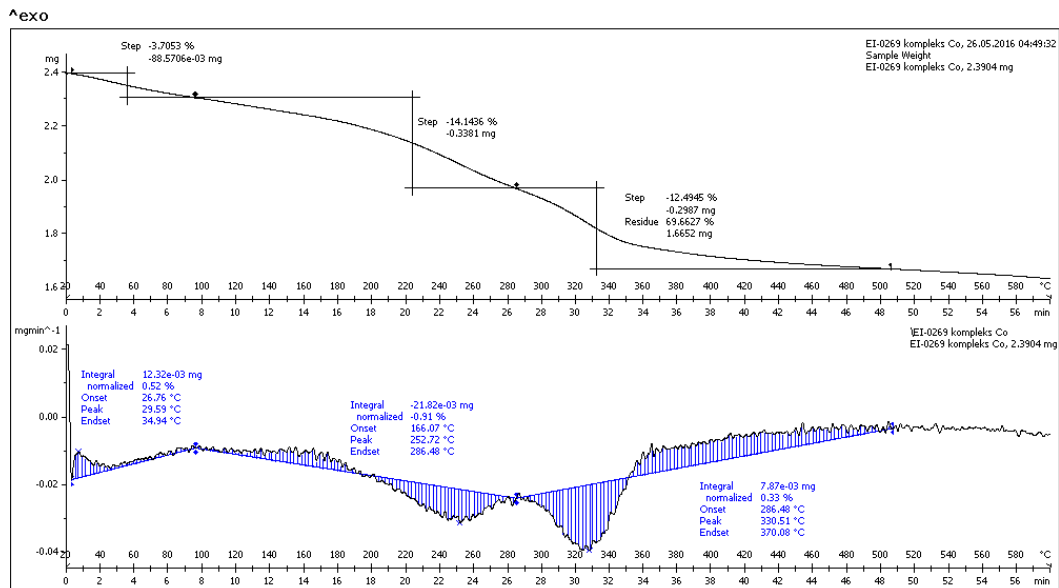
Analysis Type : Unknown (Area)

Sample Weight : 3,6

Calib Method : Using 'K Factor'

Element Name		Ret Time	Area	BC	Area Ratio	K Factor
Nitrogen	8,0729	49	31687	RS	138,829700	-183933E+07
Carbon	55,1734	75	4229579	RS	1,230000	-441334E+07
Hydrogen	5,6818	213	158365	RS	2,770770	-129646E+08
Totals	68,9281		5844921			

LAMPIRAN I

Analisis TGA Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol (10)

ITS COE Laboratory: METTLER

STAR* SW 10.00

Gambar 8 Termogram Kompleks Co(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (10)

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol telah berhasil disintesis dengan rendemen 54%. Ligan tersebut dikarakterisasi dengan menggunakan ^1H NMR, ^{13}C NMR dan FTIR. Ligan yang diperoleh, dikomplekskan dengan ion logam kobalt(II). Kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol berhasil disintesis dengan rendemen 78%. Kompleks tersebut diperoleh melalui sintesis dengan perbandingan mol logam dan ligan 1:2 pada pH 8. Berdasarkan hasil karakterisasi analisis CHN, AAS, TGA, dan FTIR diperoleh formula kompleks $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ dengan L adalah 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol. Nilai LC_{50} dari ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol sebesar 208,80 ppm, sedangkan pada kompleks $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ sebesar 168,24 ppm. Nilai LC_{50} dari kedua senyawa tersebut kurang dari 1000 ppm sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa tergolong senyawa aktif toksik pada larva udang *Aretmia salina*.

5.2 Saran

Perlu dicari metode sintesis kompleks yang tepat agar diperoleh senyawa kompleks berbentuk kristal tunggal sehingga diperoleh stuktur senyawa lebih baik serta perlu dilakukan uji anti kanker lebih lanjut.

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, A. A., Mohammed, H. J. and Khadhim, A. J. (2008). Preparation, Identification and Analytical Studies of the Ligand 2-[*p*-2'-(Pyrimidyl Sulphamyl)Phenylazo]-4,5-Diphenil-Imidazole (PSPAI) and Some of it's Metal Complexes. *The Islamic University Journal (Series of Natural Studies and Engineering)*, **16**, 85-94
- Atkins, P., Overton, T., Rourke, J., Weller, M. (2010). *Shiver and Atkins' Inorganic Chemistry Fifth Edition*. New York: W. H. Freeman and Company
- Dutta, Satyajit. (2010). Synthesis and Anthelmintic Activity of Some Novel 2-Subtituted-4,5-Diphenyl Imidazole. *Acta Pharm*, **60**, 229-235
- Galal, S. A., Hegab, K. H., Hashem, A. M., Youssef, N. S. (2010). Synthesis and Antitumor Activity of Novel Benzimidazole-5-Carboxylic Acid Derivatives and Their Metal Complexes as Topoisomerase II Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 5685-5691
- Haines, Peter J. (2012). *Thermal Methods of Analysis: Principles, Aplications and Problems*. UK: Springer Science and Business Media
- Hart, D. J., Hadad, C. M., Craine, L. E., Hart, H. (2012). *Organic Chemistry: A Short Course (13th Edition)*. USA: Cengage Learning
- Jain, A., Ravichandran, V., Sisodiya, M., Agrawal, R. K. (2010). Synthesis and Antibacterial Evaluation of 2-Subtituted-4,5-Diphenyl-N-Alkyl Imidazol Derivates. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 471-474

- Joseyphus, R. S., Shiju, C., Joseph, J., Dhanaraj, C. J., Arish, D. (2014). Synthesis and Characterization of Metal Complexes of Schiff Base Derived from Imidazole-2-Carboxaldehyde and 4-Aminoantipyrine. *Spectrochimica Acta*, **133**, 149-155
- Krishnaraju, A. V., Rao, T. V. N., Sundararaju, D., Vanisree, M., Tsay, H., Subbaraju, G. V. (2005). Assesment of Bioactivity of Indian Medicinal Plants Using Brine Shrimp (*Aretmia salina*) Lethality Assay. *International Journal of Applied Science and Engineering*, 125-134
- Lara, S. D., Ruiz, C. G., Sosa, L. R., Mora, I. G., Behrens, N. B. (2012). Cytotoxic Copper(II), Cobalt(II), Zinc(II), and Nickel(II) Coordination Compounds of Clotrimazole. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **114**, 82-93
- Martak, F. dan Christanti, T. A. (2014). Synthesis and Toxicity Test of Zinc(II) Pyridine-2,6-Dicarboxylate Complexes. *The Journal for Technology and Science*, **25**, 13-17
- Ozkay, Y., Isikdag, I., Incesu, Z., Akalin, G. (2010). Synthesis of 2-Subtituted-*N*-[4-(1-Methyl-4,5-Diphenyl-1*H*-Imidazole-2-yl)Phenyl]Acetamide Derivates and Evaluation of Their Anticancer Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 3320-3328
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. (2001). *Introduction to Spectroscopy Third Edition*. USA: Thomson Learning, Inc.
- Puratchikody, A., dan Doble, M. (2007). Antinociceptive and Antiinflammatory Activities and QSAR Studies of 2-Subtituted-4,5-Diphenyl-1*H*-Imidazoles. *Bioorganic and Medical Chemistry*, **15**, 1083-1090

- Puratchikody, A., dan Doble, M. (2009). QSAR Studies on Antiepileptic and Locomotor *in vivo* Activities of 4,5-Diphenyl-1*H*-Imidazoles. *Chem Bio Drug Des*, **74**, 173-182
- Rehman, M. U., Arif, M., Imran, M. Farooq, M. (2014). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Properties of Mannich Base Cyclization Derivatives of Benzimidazole and Their Metal Complexes. *American Journal of Chemistry*. **4**, 10-21
- Rehman, S. U., Ikram, M., Rehman S., Faiz A. and Shahnawaz. (2010). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies of Transition Metal Complexes of Imidazole Derivate. *Bull. Chemistry Society Ethiopia*, **24**, 201-207
- Romagnoli, R., Baraldi, P. G., Prencipe, F. (2016). Design and Synthesis of Potent *in Vitro* and *in Vivo* Anticancer Agents Based on 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-2-Aryl-1*H*-Imidazole. *Scientific Repost*, **6**
- Sharma, B and Tyagi, S. (2013) Simplification of Metal Ion Analysis in Fresh Water Samples by Atomic Absorption Spectroscopy for Laboratory Students. *Journal of Laboratory Chemical Education*, **3**, 54-68
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., Crouch, S. R. (2013). *Fundamentals of Analytical Chemistry Ninth Edition*. USA: Cengage Learning
- Soayed, A. A., Refaat, H. M., El-din, D. (2013). Metal Complexes of Moxifloxacin-Imidazol Mixed Ligands: Characterization and Biological Studies. *Inorganica Chimica Acta*. **406**. 230-240

- Soayed, A. A., Refaat, H. M., El-din, D. (2014). Characterization and Biological Activity of Pefloxacin-Imidazol Mixed Ligands Complexes. *Inorganica Chimica Acta*. **421**. 59-66
- Tella, A. C., Eke, U. B., Isaac, A. Y. and Ojekanmi, C. A. (2010). Mechanically-Induced Solvent-less Synthesis of Cobalt and Nickel Complexes of Cimetidine. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*. **3**.
- Thompson, Michael. (2008). CHNS Elemental Analysers. *The Royal Society of Chemistry*, **29**
- Ucucu, U., Karaburun, N. G., Isikdag I. (2001). Synthesis and Analgesic Activity of Some 1-Benzyl-2-Subtituted-4,5-Diphenyl-1*H*-Imidazole Derivatives. *Il Farmaco*. **56**. 285-290
- Wahyuningrum, Deana. (2008). *Sintesis Senyawa Turunan Imidazol dan Penentuan Aktivitas Inhibisi Korosinya pada Permukaan Baja Karbon*. Disertasi. Kimia Institut Teknologi Bandung.
- Wang, Zerong. (2010). *Comperhensive Organic Name Reaction and Reagents*. New York: John Wiley & Sons, Inc
- Yang, X. D., Wan, W. C., Deng, X. Y., Li, Y., Yang, L. J., Li. L., Zhang. H. B. (2012). Design, Synthesis and Cytotoxic Activities of Novel Hybrid Compounds Between 2-Phenylbenzofuran and Imidazol. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **22**, 2726-2729
- Yurttas, L., Duran, M., Demirayak, S., Gencer, H. K. (2013). Synthesis and Initial Biological Evaluation of Subtitued 1-Phenylamino-2-Thio-4,5-Dimethyl-1*H*-Imidazol Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **23**, 6764-6768

Zhou, Yong-Hong. (2012). Synthesis and Crystal Structure of a Polymeric Cobalt(II) Complex with 1,1'-1,4-Butanediylbis(Imidazole). *Jordan Journal of Chemistry*, 7, 157-162

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

BIODATA PENULIS



Penulis bernama Cindy Merriana Pentawati, lahir di Madiun pada tanggal 28 Desember 1994, merupakan anak kedua dari tiga bersaudara. Pendidikan formal yang telah ditempuh oleh penulis yaitu di SDN Kepatihan 1, SMPN 3 Sidoarjo, dan SMK Farmasi SEKESAL Surabaya. Pada tahun 2012, penulis lulus dari jenjang SMK dan melanjutkan pendidikan di jurusan Kimia ITS melalui jalur SNMPTN Tulis dengan Nomor Registrasi Pokok 1412100093.

Selama menjadi mahasiswa, penulis cukup aktif dalam kegiatan berorganisasi. Penulis pernah aktif dalam Himpunan Mahasiswa Kimia (HIMKA) sebagai staff Departemen PSDM (2013-2014). Selain itu, penulis juga tergabung dalam tim pemandu toska jurusan kimia ITS. Penulis juga aktif dalam berbagai kegiatan jurusan, fakultas maupun institut. Penulis pernah melakukan kerja praktik di PT. Merck Sharp Dohme Pandaan dalam laboratorium *Quality Control*. Karena ketertarikan penulis di bidang kimia organik, penulis tergabung dalam laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintetis di bawah bimbingan Dr. Fahimah Martak M.Si. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan memberikan inspirasi untuk kemajuan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang kimia organik. Penulis dapat dihubungi melalui *email* cindymerriana@gmail.com.

“Halaman ini sengaja dikosongkan”